

SÉRIE : A, N° 1856
N° D'ORDRE : 2723

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES

PAR

Voldemar VILTER

PREMIÈRE THÈSE

**Recherches sur le déterminisme physiologique du dessin mélanique
de l'Axolotl (*Amblystoma mexicanum*)**

DEUXIÈME THÈSE

**Recherches sur la physiologie pigmento-motrice de Poissons
Téléostéens**

Soutenues le -4 MAI 1939 devant la Commission d'examen

MM. CAULLERY, *Président*
PRENANT
ROBERT-LÉVY } *Examineurs*

STRASBOURG
IMPRIMERIE ALSACIENNE

1938

SÉRIE : A, N^o

N^o D'ORDRE :

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES

PAR

Voldemar VILTER

PREMIÈRE THÈSE

**Recherches sur le déterminisme physiologique du dessin mélanique
de l'Axolotl (*Amblystoma mexicanum*)**

DEUXIÈME THÈSE

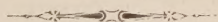
**Recherches sur la physiologie pigmento-motrice de Poissons
Téléostéens**

Soutenues le

devant la Commission d'examen

MM. CAULLERY, *Président*

PRENANT
ROBERT-LÉVY } *Examineurs*



STRASBOURG
IMPRIMERIE ALSACIENNE

1938

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire M. MOLLIARD.

Doyen C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du Globe.

Professeurs honoraires

H. LEBESGUE.
A. FERNBACH.
Émile PICARD.
Léon BRILLOUIN.
GUILLET.
PÉCHARD.
FREUNDLER.
AUGER.

BLAISE.
DANGEARD.
LESPIEAU.
MARCHIS.
VESSIOT.
PORTIER.
MOLLIARD
LAPICQUE.

G. BERTRAND.
ABRAHAM.
Ch. FABRY.
Léon BERTRAND.
WINTREBERT.
DUBOSQ.
BOHN.
RABAUD.



PROFESSEURS

M. GAULLERY ... T Zoologie (Évolution des êtres organisés).
N. Chimie générale.
Émile BOREL ... T Calcul des probabilités et Physique mathématique.
Jean PERRIN ... T Chimie physique.
E. CARTAN ... T Géométrie supérieure.
A. COTTON ... T Recherches physiques.
J. DRACH ... T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
Charles PÉREZ ... T Zoologie.
M. GUICHARD ... T Analyse et mesures chimiques.
Paul MONTEL ... T Théorie des fonctions et Théorie des transformations.
L. BLARINGHEM ... T Botanique.
G. JULIA ... T Mécanique analytique et Mécanique céleste.
C. MAUGUIN ... T Minéralogie.
A. MICHEL-LÉVY ... T Pétrographie.
H. BÉNARD ... T Mécanique expérimentale des fluides.
A. DENJOY ... T Application de l'analyse à la Géométrie.
L. LUTAUD ... T Géographie physique et géologie dynamique.
Eugène BLOCH ... T Physique.
G. BRUHAT ... T Physique théorique et physique céleste.
E. DARMOIS ... T Enseignement de Physique.
A. DEBIERNE ... T Physique Générale et Radio-activité.
A. DUFOUR ... T Physique (P. C. B.).
L. DUNOYER ... Optique appliquée.
A. GUILLIERMOND ... T Botanique.
M. JAVILLIER ... T Chimie biologique.
ROBERT-LÉVY ... T Physiologie comparée.
F. PICARD ... Zoologie (Évolution des êtres organisés).
Henri VILLAT ... T Mécanique des fluides et applications.
Ch. JACOB ... T Géologie.
P. PASCAL ... T Chimie minérale.
M. FRÉCHET ... T Calcul différentiel et Calcul intégral.
E. ESCLANGON ... T Astronomie.
M^{me} RAMART-LUCAS ... T Chimie organique.

H. BÉGHIN ... T Mécanique physique et expérimentale.
FOCH ... Mécanique expérimentale des fluides.
PAUTHENIER ... Physique (P. C. B.).
De BROGLIE ... T Théories physiques.
CHRÉTIEN ... Optique appliquée.
P. JOB ... Chimie générale.
LABROUSTE ... Physique du Globe.
PRENANT ... T Anatomie et Histologie comparées.
VILLEY ... Mécanique physique et expérimentale.
COMBES ... T Physiologie végétale.
GARNIER ... T Mathématiques générales.
PÉRÈS ... Mécanique théorique des fluides.
HACKSPILL ... Chimie (P. C. B.).
LAUGIER ... T Physiologie générale.
TOUSSAINT ... Technique Aéronautique.
M. CURIE ... Physique (P. C. B.).
G. RIBAUD ... T Hautes températures.
CHAZY ... T Mécanique rationnelle.
GAULT ... Chimie (P. C. B.).
CROZE ... Recherches physiques.
DUPONT ... T Théories chimiques.
LANQUINE ... T Géologie structurale et Géologie appliquée.
VALIRON ... Mathématiques générales.
BARRABÉ ... Géologie structurale et Géologie appliquée.
MILLOT ... Biologie animale (P. C. B.).
F. PERRIN ... Théories physiques.
VAVON ... Chimie organique.
G. DARMOIS ... Calcul des probabilités et Physique-Mathématique.
CHATTON ... T Biologie maritime.
AUBEL ... Chimie biologique.
Jacques BOURCART ... Géographie physique et Géologie dynamique.
M^{me} JOLIOT-CURIE ... Physique générale et Radio-activité.
PLANTEFOL ... Biologie végétale (P. C. B.).
CABANNES ... Enseignement de Physique.
GRASSÉ ... Biologie animale (P. C. B.).
PRÉVOST ... Chimie (P. C. B.).
BOULIGAND ... Mathématiques.

Secrétaire A. PACAUD.

Secrétaire honoraire D. TOMBECK.

A MON CHER MAÎTRE

LE DOCTEUR JEAN VERNE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Bien plus qu'un Maître, attentif et bienveillant, vous avez été pour moi un ami véritable et vous avez partagé toutes les déceptions et toutes les joies de la recherche. C'est donc avec un sentiment de profonde reconnaissance que je voudrais associer votre nom à toutes mes études pigmentaires.

Au début de ce travail, nous tenons à exprimer notre respectueuse gratitude à Monsieur le Professeur G. Roussy, Recteur de l'Université de Paris. Admis à l'Institut du Cancer qu'il dirige, nous y avons poursuivi, de 1931 à 1937 des recherches consacrées à la physiologie du système mélanique. Les moyens de travail qu'il a mis à notre disposition, l'intérêt qu'il a témoigné à nos investigations ont été pour nous des stimulants inappréciables.

C'est à Strasbourg que ce travail a été achevé et nous voudrions associer dans le même sentiment de reconnaissance Monsieur le Professeur P. Bouin, Directeur de l'Institut d'Histologie, et Monsieur le Professeur Ch. Oberling, Directeur de l'Institut de Bactériologie, pour l'accueil cordial qu'ils nous ont constamment réservé.

Grâce à Monsieur le Professeur L. Lapicque, Membre de l'Institut, ces recherches ont pu être effectuées. Qu'il accepte notre respectueux hommage.

Nous voudrions remercier Monsieur le Professeur A. Forster, Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg, qui a bien voulu publier ce travail dans les Archives d'Anatomie, d'Histologie et d'Embryologie qu'il dirige.

Nous sommes aussi heureux de pouvoir exprimer nos souvenirs cordiaux au Professeur A. Rollier car l'ensemble de nos études sur les pigments a eu pour point de départ des recherches que nous avons effectuées à Leysin à son instigation.

Notre camarade, le Docteur Odiette, a été pour nous un compagnon inestimable : bien des points de ce travail sont dus aux discussions soulevées par ses critiques loyales. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive et cordiale amitié.

Enfin, nous remercions Monsieur Mangini, de l'Institut du Cancer de Paris et Monsieur Collinet, de l'Institut d'Histologie de Strasbourg qui ont été les artisans de toute l'illustration de ce travail.

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION	3
HISTORIQUE	7
Revue critique des hypothèses consacrées au déterminisme de dessins cutanés	11
MATÉRIEL ET MÉTHODES DE RECHERCHE.....	13
PREMIÈRE PARTIE. — STRUCTURE DE LA LIVRÉE MÉLA- NIQUE DE L'AXOLOTL	16
CHAPITRE I ^{er} : MORPHOLOGIE EXTERNE	16
Généralités	16
Livree de l'Axolotl clair	17
Livree moyenne.....	20
Livree foncée	22
Photométrie de la livree mélanique	23
Photométrie de la livree claire	24
Représentation graphique de la polarisation générale de la livree chez un Axolotl clair	27
Photométrie de la livree foncée	28
Morphologie externe de la livree: Résumé	30
CHAPITRE II: ORGANISATION MICROSCOPIQUE DU DESSIN DE L'AXOLOTL ET SON DÉTERMINISME MORPHOGÉNÉ- TIQUE.....	33
Généralités	33
Architectonique générale du système mélanique chez l'Axo- lotl	34

	Pages
Méthodes de recherche	36
Techniques	36
Organisation microscopique de la livrée de l'Axolotl clair — Polarisation pigmentaire dorso-ventrale	38
Interprétation morphogénétique des localisations pigmentaires	45
Organisation microscopique du dessin mélanique aux différents niveaux de la livrée claire	46
Organisation microscopique de la livrée et le dessin apparent de l'Axolotl clair	51
Interprétation morphogénétique de l'architectonique mélanocytaire du dessin chez l'Axolotl clair	54
Résumé de l'analyse morphogénétique de la livrée de l'Axolotl clair	59
Organisation microscopique du système mélanique chez l'Axolotl très foncé	60
Modifications dorso-ventrales de la pigmentation mélanique chez l'Axolotl foncé	61
Organisation microscopique du dessin chez l'Axolotl foncé	63
Organisation microscopique de la livrée foncée et aspect extérieur de l'animal (photométrie)	64
Interprétation morphogénétique des structures pigmentaires chez l'Axolotl foncé	64
CONCLUSIONS DE LA PARTIE MORPHOLOGIQUE DE NOS RECHERCHES	69
DEUXIÈME PARTIE. — DESSIN CHROMATIQUE ET L'HYPOTHÈSE DES VARIATIONS RÉGIONALES DE L'ACTIVITÉ PHYSIOLOGIQUE DU MÉLANOCYTE	71
Plan de recherches	71
CHAPITRE I ^{er} : VARIATIONS LOCALES DE L'ÉTAT D'ARBORESCENCE DU MÉLANOCYTE	74
Planimétrie	77
CHAPITRE II: VARIATIONS LOCALES DE L'ACTIVITÉ PIGMENTOGÈNE DU MÉLANOCYTE	81
Élaboration mélanique et le dessin mélanique chez l'Axolotl	83
Élaboration mélanique et la polarisation générale de la livrée chez l'Axolotl	90
TROISIÈME PARTIE. — RÉGULATEURS PHYSIOLOGIQUES DE LA LIVRÉE MÉLANIQUE CHEZ L'AXOLOTL	94

	Pages
CHAPITRE I: RECHERCHES SUR LA NATURE PHYSIOLOGIQUE DU FACTEUR NIVELLATEUR	95
Physiologie de l'activation mélanocytaire chez l'Axolotl..	95
Nature hormonale de l'activation	124
Identification pharmacodynamique du facteur mélanisant.	125
Mécanisme d'action de l'hormone mélanotrope.....	128
CHAPITRE II: A. — RECHERCHES SUR LA NATURE PHYSIOLOGIQUE DU FACTEUR DIFFÉRENCIATEUR	133
Réfutation de l'hypothèse des sensibilités endocriniennes sélectives du mélanocyte cutané	134
B. — RECHERCHES SUR LA NATURE PHYSIOLOGIQUE DE L'INHIBITION MÉLANOCYTAIRE.....	142
Déterminisme nerveux du dessin mélanique chez l'Axolotl	143
Nature sympathique du réglage inhibiteur (mélano-constricteur) de la livrée mélanique de l'Axolotl.....	148
RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES	149
CONTRÔLE SYMPATHIQUE DU DESSIN ET DE LA POLARISATION CHROMATIQUES CHEZ L'AXOLOTL.....	166
Adaptation chromatique et l'innervation sympathique de la peau	167
Contrôle sympathique de la livrée et la morphogénèse du dessin	170
CHAPITRE III: COLLABORATION SYMPATHICO-HYPOPHYSAIRE ET LES LOCALISATIONS PIGMENTAIRES CHEZ L'AXOLOTL	172
A. — Déterminisme physiologique des localisations tissulaires du mélanocyte	174
B. — Mélanisation « malpighienne » et son déterminisme sympathico-hypophysaire	181
CHAPITRE IV: DYNAMISME DU DESSIN ET SES RÉGLAGES PHYSIOLOGIQUES.....	183
Déterminisme « organique » du dessin	186
Déterminisme « externe » du dessin mélanique	186
Régulation visuelle du dessin cutané	186
Balancement sympathico-hypophysaire et son réglage visuel chez l'Axolotl	188
Mécanismes de la coordination rétinienne des réactions mélanocytaires chez l'Axolotl	192

Différenciation des champs rétiniens pigmento-moteurs et l'état du dessin cutané de l'Axolotl	194
A. — RÉGULATION RÉTINIENNE DE LA SYMPATHICOTONIE.....	194
B. — RÉGULATION RÉTINIENNE DE L'ACTIVITÉ HYPOPHYSAIRE ..	201
Régulation transorbitaire de la livrée de l'Axolotl et ses mécanismes possibles	205
Action de la lumière sur les mélanocytes cutanés de l'Axolotl	209
QUATRIÈME PARTIE. — RÉGLAGES SYMPATHICO-HYPOPHYSAIRES ET LE DÉTERMINISME TROPHIQUE DU DESSIN MÉLANIQUE CHEZ L'AXOLOTL	212
Modifications humores du milieu tissulaire dans les réactions chromatiques	213
Isolement des substances «sympathicotoniques» mélanconstrictrices chez l'Axolotl	220
Rôle de la transmission humorale de l'excitation sympathique dans la morphogénèse pigmentaire normale de l'Axolotl	222
Essai d'une hypothèse de la régulation humorale du trophisme cellulaire	224
RÉSUMÉ	228
CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES	233
CONCLUSIONS	245
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	249

INTRODUCTION

L'origine du dessin cutané animal est un problème biologique très complexe. Envisagé du point de vue tout à fait général, celui de causalités primordiales de la livrée, le problème de l'apparition du dessin cutané ne peut guère être résolu à l'heure actuelle : nous ignorons le « passé chromatique » des espèces éteintes, nous ignorons aussi les conditions biologiques des temps révolus. Abstraction faite des spéculations, aussi vastes qu'imprécises, des évolutionnistes, la seule voie susceptible d'élucider le mystère qui couvre la genèse des dessins tégumentaires, c'est encore l'analyse du déterminisme physiologique de dessins *actuels*. En étudiant de très près les conditions qui règlent la formation d'une livrée, en choisissant intentionnellement les robes pigmentaires qui sont nettement « modelées » par les interventions du « milieu extérieur », nous finirons, un jour, par saisir l'origine « phylogénétique » du dessin en général !

En abordant, comme sujet d'études, *le déterminisme physiologique du dessin mélanique de l'Axolotl*, nous apporterons, nous semble-t-il, une contribution utile à ce problème ardu de la biologie animale.

On peut toutefois se poser une question préalable : l'étude *d'un* type de dessin, peut-elle apporter des renseignements d'un ordre très général ? Les conclusions de recherches si limitées auront-elles effectivement une portée biologique quelque peu étendue ? A cette question nous répondrons, sans hésitation, par l'affirmative. Nous pouvons, en effet, réduire la diversité étonnante des dessins cutanés aux proportions bien modestes : un petit effort de systématisation est suffisant. Admettons un instant que tout dessin chromatique résulte d'une association d'un certain nombre *d'entités fondamentales* représentées par des taches chromatiques isolées. Séduisante par sa simplicité, cette vue synthétique offre un avantage énorme du point

de vue de la recherche des causalités générales du dessin : le déterminisme de la livrée se ramène, de ce fait, à deux points précis : 1^o — les raisons d'être de la tache chromatique fondamentale (causes immédiates de sa formation) et 2^o — le déterminisme de l'organisation de ces taches élémentaires en systèmes chromatiques complexes, les dessins proprement dits. Cet essai de synthèse est particulièrement aisé si l'on prend soin de se limiter à un seul type de pigment : une sériation des dessins divers s'établit d'une façon presque automatique. L'exemple de dessins mélaniques va bien nous le montrer. (Nous avons choisi le cas du pigment mélanique, parce qu'il s'agit là d'une substance chromatique la plus répandue, la plus importante aussi du point de vue morphologique et morphogénétique : la mélanine peut, en effet, être considérée comme le pigment fondamental de tous les Vertébrés.)

La robe mélanique la plus simple (exception faite des robes claires uniformes) est représentée par la livrée claire « mouchetée » : sur un fond clair sont parsemées des taches foncées se disposant sans aucun ordre apparent. Telle est la robe de l'Axolotl (livrée claire mouchetée). Cette forme « primitive » peut évoluer : 1^o — par fusion progressive des taches isolées, elle transformera la moucheture claire en robes marbrées diverses (il s'agira toutefois de taches n'ayant aucune tendance à la systématisation) ; 2^o — par l'ordonnance des taches isolées en systèmes excessivement réguliers : cette voie nous conduira aux dessins nettement géométriques.

1^o — Les taches foncées primitivement isolées, en s'agrandissant, peuvent donner naissance aux marbrures les plus diverses : lorsque l'élément dominant sera encore la teinte fondamentale claire, la marbrure sera foncée ; mais il peut se faire que l'extension de la composante chromatique foncée confère aux régions sombres une importance prépondérante — nous aurons alors affaire à une robe sombre aux marbrures claires. Lorsqu'enfin l'envahissement de la peau par les taches sombres aura fini par isoler complètement l'ancienne teinte fondamentale claire, celle-ci — réduite à l'état des îlots chromatiques résiduels — constituera une moucheture claire d'une livrée sombre. Le terme extrême de cette lignée évolutive est, d'ailleurs, figuré par une robe pigmentaire uniformément sombre.

2^o — Le cas des dessins mélaniques géométriques (« zébrure » de nombreux Poissons, de certains Mammifères, etc.) paraît plus complexe : ces dessins, peuvent-ils également être considérés comme l'aboutissant d'une fusion des taches élémentaires ? Bien des faits plaident en faveur de cette interprétation, faits morphologiques

d'abord (a), faits embryologiques ensuite (b). a) — La morphologie comparée des dessins nous enseigne que les livrées aux larges bandes pigmentaires métamérisées se relient aux robes simplement tachetées par tout une série de formes de passage. b) — L'embryogénie de la livrée nous montre que bien souvent des bandes pigmentaires rigoureusement métamérisées naissent effectivement par association, par une fusion ultérieure des taches élémentaires, à l'origine, isolées.

Nous ne nous contenterons cependant pas de ces arguments quelque peu indirects : deux exemples, l'un morphologique, l'autre essentiellement physiologique vont nous préciser la réalité de régulations universelles du dessin mélanique des Vertébrés.

a) — Universalité de la polarisation dorso-ventrale de la livrée mélanique. — Toutes les robes animales s'éclaircissent vers le ventre de l'animal. Cette différenciation, déjà très répandue dans le règne animal, prend, chez les Vertébrés, par sa constance même, l'allure d'une véritable loi morphogénétique. Cette constatation fondamentale nous montre clairement que, malgré leur extrême diversité (polymorphisme du dessin), ces phénomènes ont à leur base des mécanismes morphogénétiques communs ce qui se traduit par l'apparition d'un éclaircissement chromatique polarisé.

b) — Transmutation expérimentale du dessin chez *Flesus vulgaris*. — En déplaçant ce Pleuronecte (dans sa phase « claire ») sur un fond noir, nous déclenchons sur le même animal une succession rapide de divers types du dessin. Sur une robe uniformément claire, on voit d'abord apparaître une série de taches foncées nettement isolées : c'est une robe claire mouchetée. Ces taches s'étendent progressivement : elles finissent par se fusionner partiellement, et le corps, encore clair, de l'animal se couvre d'une marbrure foncée. Cette dernière n'a rien de persistant : les progrès de l'assombrissement finissent par oblitérer presque entièrement l'ancienne teinte claire qui, maintenant, est réduite à l'état de taches isolées. Cette livrée aux mouchetures claires aboutit enfin à une robe uniformément foncée. Nous voici donc en présence d'un raccourci saisissant (il ne demande que quelques heures pour s'achever !) de notre filiation morphogénétique. La succession de ces différentes livrées n'a rien d'arbitraire ; elle est soumise à un déterminisme inexorable, puisque, dans l'éclaircissement ultérieur (passage du Poisson sombre sur fond blanc, par exemple), tous les dessins réapparaissent dans un ordre exactement inverse.

L'exemple choisi nous montre qu'une conception « synthétique » affirmant la communauté de tous les dessins n'a rien de spéculatif :

elle se vérifie même expérimentalement dans quelques cas, il est vrai, particulièrement favorables.

Le cas de *Flesus vulgaris* nous montre enfin, et c'est là l'enseignement le plus précieux, qu'un *mécanisme physiologique unique* (en l'occurrence, l'adaptation de l'animal aux fonds de luminosité différente) règle la genèse *de plusieurs formes de dessin* !

L'étude *d'une seule* livrée pigmentaire peut donc avoir une portée générale. Son déterminisme organique mis à nu nous apportera des renseignements précieux sur l'origine des dessins cutanés en général. Mais cela ne sera vrai qu'à une seule condition : en abandonnant le domaine de la morphologie pure, nous allons être obligé de passer au terrain mouvant de la physiologie pigmentaire, au domaine de la morphogénèse expérimentale de la livrée. Il est, en effet, absolument impossible d'envisager l'étude du dessin comme fait isolé : l'ornementation chromatique de la peau est inséparable de la polarisation générale de la livrée ; non moins étroits sont les liens qui rattachent le dessin aux réactions chromatiques générales de l'organisme. L'étude de la livrée mélanique de l'*Axolotl* envisagée du triple point de vue : celui du dessin, de la polarisation dorso-ventrale et de la réactivité chromatique nous montrera alors que la régulation fondamentale des phénomènes pigmentaires est vraiment universelle. Ainsi les régulateurs du dessin seront responsables de la polarisation chromatique de la livrée, ils représenteront, à eux seuls, les effecteurs essentiels des réactions pigmentaires générales de l'organisme. Nous verrons, enfin, que le déterminisme physiologique du dessin de l'*Axolotl* met en jeu des mécanismes *communs à tous les Vertébrés* — par cela même nos recherches, bien que limitées au cas seul de l'*Axolotl*, auront une portée, en quelque sorte, générale.

HISTORIQUE

Nous n'avons pas l'intention de passer en revue toutes les recherches consacrées aux dessins animaux. Ces éléments sont réunis dans un travail d'ensemble de J. Verne (1927). Nous nous contenterons d'une tâche bien plus modeste : seuls seront analysés les travaux consacrés à la genèse du dessin mélanique, à l'étude des conditions qui la règlent.

En nous limitant ainsi aux recherches envisageant le déterminisme *immédiat*, déterminisme fonctionnel d'une livrée individuelle, nous écartons d'emblée toutes les conceptions évolutionnistes. Cette omission est intentionnelle : dans ce travail, nous voulons rester dans le domaine des faits, dans le domaine d'hypothèses directement vérifiables par l'expérience. Or, à quelques rares exceptions près (Sumner, 1936), les hypothèses évolutionnistes restent dans le domaine de la pure spéculation.

Les conceptions génétiques, pour autant qu'elles se préoccupent de l'origine du dessin, sont passibles du même reproche (quoiqu'au degré moindre, la génétique étant une science expérimentale). Le généticien substitue à la notion du déterminisme physiologique la notion de *gènes* : ceux-ci règlent, dans ses moindres détails, le « devenir » de la livrée chromatique de l'animal. Or, la nature physiologique de ces déterminantes primordiales du dessin, l'analyse génétique ne nous les dévoile point — et pour cause. A l'heure actuelle, elle les ignore encore !

Le seul point des conceptions génétiques, susceptible d'être vérifié par expérimentation directe, est la notion des *potentialités génétiques* de la cellule pigmentaire. Meïrowsky (1921) admet, en effet, que la distribution des taches mélaniques est réglée par le complexe génétique de l'individu. Il croit que la distribution des potentialités pigmentogènes, au cours du développement, ne se fait pas d'une façon uniforme : certains territoires en seront richement dotés tandis

que d'autres seront incapables d'une moindre élaboration pigmentaire. Ainsi naîtrait le dessin pigmentaire de l'animal. La propriété pigmentogène du tissu serait donc, d'après Meïrowsky, une *constante cellulaire*, d'origine héréditaire.

Il nous reste donc l'analyse de travaux consacrés exclusivement à l'étude des mécanismes réglant la genèse d'un dessin en voie de constitution. C'est la recherche du *déterminisme immédiat* de la livrée complexe, la recherche des effecteurs réels des directives génétiques.

Parmi les conceptions à base essentiellement anatomique, il faudrait mentionner celles de Allen. Cet auteur, qui s'est préoccupé du dessin des Mammifères, attribue la localisation des taches mélaniques au voisinage des points d'insertion musculaires et aponévrotiques. Il s'agit des influences d'ordre probablement mécanique, puisque l'auteur mentionne, par ailleurs, l'importance des interstices musculaires dans la distribution du pigment cutané.

Ces idées seront reprises et concrétisées par Graaf (1889) d'une part, par Prowazek (1900) d'autre part. Le premier, qui étudie la causalité du dessin chez les Hirudinées, admet que la mosaïque chromatique cutanée de l'animal est déterminée par la disposition des interstices musculaires de l'animal. Les cellules pigmentaires, étant oxygénotropes, sont, par ce fait, attirées vers la surface cutanée où elles se fixent : cette migration chimiotactique sera orientée par les interstices musculaires, voies de moindre résistance mécanique !

Très voisines sont aussi les idées défendues par Prowazek. Cet auteur étudie toutefois la pigmentation des Vertébrés. La cellule pigmentaire naît, selon cet auteur, dans la profondeur des tissus. Au cours du développement, le pigmentocyte s'achemine vers la périphérie cutanée en suivant, dans cette migration, les voies anatomiques de moindre résistance (myoseptes conjonctifs, par exemple). La métamerie mystérieuse des taches (livrées à stries transversales) n'a d'autre origine que le cloisonnement sérié des myotomes du dos.

À ces conceptions quelque peu « mécaniques » du dessin s'opposent des hypothèses physiologiques de la morphogénèse. La naissance d'un dessin est envisagée comme un problème essentiellement *trophique*. En cas de déficience physiologique locale, le tissu pigmentaire aura de la peine à se développer. Une plage claire traduit ainsi une *déficience trophique régionale*. Tout autre est le tableau lorsque la même cellule trouve sur place des conditions propices à un métabolisme actif : grâce à une mélanogénèse intense, nous verrons se former une tache pigmentaire foncée (Babak, Murisier).

La conception « trophique » des dessins est rigoureusement conforme à l'embryogénie pigmentaire. Le développement nous montre

que la constitution du dessin est souvent tardive ; au début, la livrée est relativement homogène. Ce n'est que peu à peu qu'on voit certaines régions devancer les autres dans leur pigmentogénèse pour aboutir à la formation du dessin tacheté définitif (Poissons-Murisien, Batraciens — *observations personnelles*).

L'embryogénèse ne précise point la nature intime de ces impulsions trophiques si localisées. Z e n n e c k (1894), à qui on doit des recherches minutieuses sur l'embryogénie pigmentaire de *Tropidonotus natrix*, attribue cette influence au *système circulatoire*, idée reprise plus tard par maints auteurs.

Z e n n e c k constate que les taches mélaniques se forment toujours au voisinage de troncs vasculaires importants. Il en déduit que toute accumulation mélanique est créée par une activation locale du métabolisme cellulaire. Cette activation est, en définitive, provoquée par une circulation sanguine particulièrement intense. Le déterminisme d'une tache n'a donc rien de spécifique : il s'agit d'un apport de substances nutritives banales véhiculées par le sang.

Très particulières sont les conceptions de T o r n i e r (1907-8). Cet auteur, tout en ramenant la dépigmentation localisée aux déficiences trophiques, attribue ces troubles aux causes purement mécaniques. T o r n i e r, qui envisage l'origine de la dépigmentation du ventre des Reptiles admet, en effet, que ce sont les *compressions mécaniques* du tissu produites par la reptation de l'animal qui entravent le développement local du pigment mélanique. La dépigmentation des plis cutanés, très nette chez les Reptiles, serait, elle aussi, liée aux compressions et aux étirements tissulaires qui se produisent sans cesse au niveau des plicatures cutanées (reptation !). Cette interprétation ne saurait naturellement pas être appliquée aux autres groupes zoologiques.

V a n R y n b e r k (1905-06) dévie la recherche des régulateurs trophiques dans une tout autre direction puisqu'il cherche le déterminisme trophique de la livrée dans *l'innervation* cutanée. Cet auteur admet, en effet, que le système nerveux *favorise* la mélanogénèse. Le dessin mélanique de l'animal refléterait donc simplement les variations locales de l'innervation cutanée : toute tache *foncée* est due à une innervation particulièrement *intense* ; toute région claire résulte, par contre, d'une déficience nerveuse périphérique. La métamérie des taches, la localisation de taches foncées isolées, l'éclaircissement polarisé de la livrée (ventre) traduisent des modalités correspondantes de l'innervation cutanée. (Les bandes transversales mélaniques se superposent aux dermatomes très bien innervés ; les taches isolées, par exemple, correspondent aux points d'entrée des

rameaux nerveux importants ; la polarisation dorso-ventrale de la livrée est due à l'affaiblissement de l'innervation cutanée vers le ventre de l'animal, etc.).

Les recherches de Babak, bien qu'elles ne concernent pas directement le problème de dessins cutanés, méritent une mention toute spéciale. Cet auteur (1910-13) définit les conditions nécessaires au libre développement du tissu mélanique.

Il établit une loi morphogénétique, dont l'importance sera capitale pour la juste appréciation des dessins cutanés : seul le mélanocyte ramifié est susceptible d'une *activité mélanogène* ; en rétractant ses prolongements pigmentés, le mélanocyte passe à l'état du repos fonctionnel ! Cette loi capitale, critiquée par Fuchs (1914), a été cependant entièrement confirmée par des recherches ultérieures (Murisier, 1920-21 ; Sumner, 1933 ; Vilter, 1931-37). Les recherches de Keeble et Gamble (1904), celles de Vilter (1935 et 1937) ont apporté à la thèse de Babak l'appui de la physiologie pigmentaire comparée.

En parfait accord avec les données de Babak, Murisier, en 1920, jette les bases d'une *conception neurotrophe du dessin mélanique*. Il montre que, chez la Truite (*Salmo fario*), les taches mélaniques sont caractérisées par une ramification intense des cellules pigmentaires, par une densité mélanocytaire élevée ; il constate, d'autre part, leur faible sensibilité aux influences nerveuses mélanoconstrictrices. La teinte fondamentale claire est pauvre en cellules pigmentaires, qui, d'ailleurs, sont généralement sensiblement plus contractées que celles de taches voisines. Murisier insiste aussi sur leur sensibilité particulière aux stimulants mélanoconstricteurs. En partant de ces faits, il énonce l'hypothèse du déterminisme *neurotrophe* du dessin mélanique. Le système nerveux sympathique *inhibe l'activité physiologique du mélanocyte cutané*. Les territoires *fortement innervés* seront clairs : a) parce que les cellules pigmentaires y sont *contractées*, b) parce qu'elles y sont *peu nombreuses* (ralentissement de la prolifération cellulaire) et c) parce que la *mélanogénèse* intracellulaire est, elle aussi, manifestement *freinée* par l'innervation tropho-inhibitrice intense. Les taches, lieux d'une innervation sympathique déficiente seront naturellement caractérisées par une mélanisation locale intense. Tout en s'appliquant aux dessins cutanés, l'hypothèse de Murisier ne néglige pas le déterminisme physiologique de la polarisation dorso-ventrale de la livrée. Le zoologiste lausannois admet, en effet, que l'éclaircissement polarisé de la livrée est dû à l'accentuation progressive de l'innervation sympathique vers les régions ventrales.

L'hypothèse de Murisier, de même que celle de Van Rynberk, est neurotrophe. Les deux conceptions diffèrent cependant par un point fondamental : pour le physiologiste hollandais, le système nerveux *stimule* la mélanogénèse, tandis que Murisier attribue au sympathique cutané une influence nettement *inhibitrice*.

Revue critique des hypothèses consacrées au déterminisme de dessins cutanés

Cette courte incursion historique nous montre que, dans leur grande majorité, les solutions proposées sont nettement insuffisantes. Certaines d'entre elles ne s'appliquent qu'aux cas d'espèce, d'autres manquent de valeur démonstrative, les troisièmes, enfin, ne correspondent plus aux données actuelles de la physiologie chromatique.

Les solutions proposées par Allen, Graaf et Prowazek s'appuient uniquement sur la constitution anatomique de l'organisme. Or, celle-ci est pratiquement la *même* dans les espèces voisines. Comment s'expliquer alors l'extrême variété de dessins cutanés chez les formes zoologiques étroitement apparentées? Ces hypothèses sont partielles : elles ne concernent que le dessin lui-même, elles restent muettes (et pour cause !) sur l'origine de la polarisation dorso-ventrale, sur le mécanisme des réactions chromatiques de l'animal ; elles ne sauraient guère les expliquer.

Nous ne nous arrêterons pas sur les conceptions de Törnier : trop hypothétiques, elles s'appliquent aux seuls Reptiles — leur portée générale est donc insignifiante.

Les observations de Zennec soulignent un fait particulièrement intéressant, l'affinité singulière des mélanocytes au réseau vasculaire. On ne peut cependant pas bâtir sur des bases aussi fragiles une conception générale des dessins cutanés : la règle de Zennec comporte trop d'exceptions. Rien n'autorise une liaison causale entre le dessin et la topographie vasculaire de la peau. L'hypothèse « vasculaire » n'expliquera ni la polarisation chromatique, ni le dynamisme pigmentaire des livrées à coloration variable.

Avec les conceptions de Van Rynberk, nous approchons des solutions universelles. Cet auteur attribue le dessin, aussi bien que l'éclaircissement polarisé de la livrée, au *même mécanisme*. Les hypothèses de V. Rynberk n'ont toutefois qu'un intérêt purement historique. Aucune donnée expérimentale n'est venue confirmer le rôle *mélano-activateur* du système nerveux périphérique.

Seules les conceptions de M u r i s i e r forment un ensemble logique et cohérent. En reliant la morphogénèse des dessins à la topographie du sympathique, M u r i s i e r nous montre comment *le même* mécanisme physiologique modèle à la fois le dessin mélanique local et la polarisation générale de la livrée. Le premier, M u r i s i e r établit enfin une liaison étroite entre la morphogénèse du dessin et les réactions pigmentaires générales : il prouve, en effet, que ce sont l'inhibition (éclaircissement permanent de l'animal) ou bien l'activation (assombrissement général), prolongées qui modèlent, en quelque sorte, le dessin mélanique de la Truite.

Les idées défendues par M u r i s i e r répondent donc parfaitement aux conditions imposées à toute *bonne* hypothèse du déterminisme chromatique : elles envisagent le problème pigmentaire sous le triple aspect du « dessin — polarisation — dynamisme chromatique » (p. 6).

La généralisation des conceptions pourtant si séduisantes de M u r i s i e r se heurte cependant à de grosses difficultés. D'après cet auteur, *toute* la régulation pigmentaire est, chez les Téléostéens, *exclusivement sympathique*. Si donc, chez les Poissons, la physiologie pigmentaire est purement sympathique, il nous faudrait, en toute logique, étendre ce *même* mécanisme aux réactions pigmentaires de *tous* les Vertébrés. Or, cela n'est admis par personne. La régulation *endocrinienne* (hypophysaire) des réactions pigmentaires (mélaniques !) est actuellement un fait reconnu. Ce mécanisme est puissant chez les Batraciens (H o g b e n et son école), il est probable chez les Mammifères (Vilter, 1933). Chez les Poissons même, on a d'ailleurs constaté l'intervention indéniable de l'hypophyse dans les réactions chromatiques de l'organisme : il nous suffirait de citer les travaux les plus récents, ceux de H o g b e n, de M a y et V e i l et les nôtres (1937-38) sur les Sélaciens, ceux de Parker, V e i l (1937), de G i e r s b e r g (1934) consacrés aux Téléostéens. Il faut donc nécessairement admettre que la régulation *hypophysaire* intervient, *elle aussi, dans la genèse du dessin mélanique cutané*. Cette hypothèse nous paraît d'autant plus probable que la régulation générale des réactions pigmentaires est soumise, chez *tous* les Vertébrés, à un *double conditionnement* : *sympathique* d'une part, *hypophysaire* d'autre part (Vilter, 1935).

Dans un récent travail consacré à la physiologie mélanique des Sélaciens, nous avons essayé d'appliquer la doctrine du double contrôle pigmentaire aux dessins cutanés (Vilter 1938). Dans ce travail, nous allons maintenant montrer que, chez l'Axolotl, également, *toutes les structures pigmentaires* sont le résultat d'une *collaboration intime des fonctions sympathique et hypophysaire de l'organisme*.

En intégrant le déterminisme physiologique du *dessin* mélanique dans le cadre général des régulations chromatiques des Vertébrés, nous conférons à notre conception morphogénétique des dessins une portée très générale.

MATÉRIEL ET MÉTHODES DE RECHERCHE

Le choix du matériel expérimental est entièrement subordonné à la méthode de recherche. La physiologie *comparée* aura recours aux espèces aussi *variées* que possible. La physiologie *analytique* se contentera, le plus souvent, d'une étude approfondie d'une seule et *unique* livrée. Chacune de ces méthodes a ses avantages.

La méthode comparative élimine toutes les causes accessoires; elle ne retient que quelques mécanismes fondamentaux, qui seuls sont considérés comme régulateurs chromatiques universels. La physiologie comparée arrive ainsi à une hypothèse très générale qui interprète *plus ou moins correctement* l'organisation d'une livrée pigmentaire complexe. Rien ne prouve cependant, qu'une telle vue synthétique traduise effectivement la réalité physiologique. Une bonne théorie doit, non seulement expliquer l'essentiel, elle doit encore justifier les *moindres particularités* d'un tel ou tel autre dessin.

C'est là qu'intervient la méthode analytique. Celle-ci se limite à un seul objectif, elle n'étudie qu'un seul dessin. Mais, alors, l'analyse physiologique est poussée aussi loin que possible. L'organisation même du dessin est définie dans ses *moindres détails*. L'hypothèse physiologique doit découvrir les causes, et *toutes les causes*, de cette complexité pigmentaire.

La voie analytique nous paraît plus précise, et c'est à elle que nous aurons recours dans ce travail. Nous avons toutefois pris certaines précautions: pour ne pas nous égarer dans des solutions trop particularistes, nous avons choisi, comme sujet d'étude, une livrée d'un type «moyen», une livrée synthétisant les caractéristiques extrêmes de robes pigmentaires dites fixes, celles des Mammifères, d'une part,

celles excessivement « dynamiques » des Poissons, d'autre part. Cette livrée « moyenne » idéale est représentée par la robe mélanique de l'Axolotl (larve néoténique d'*Amblystoma mexicanum*).

La livrée de l'Axolotl est « intermédiaire » par ses caractéristiques *morphologiques* aussi bien que par ses caractéristiques *fonctionnelles*. Comme celle des Poissons, la pigmentation mélanique de l'Axolotl est l'œuvre de cellules pigmentaires rameuses, cellules susceptibles de modifier radicalement leur forme apparente. Les réactions cytomorphologiques du système pigmentaire sont toutefois sensiblement moins rapides que celles de Poissons; par cela l'Axolotl se rapproche de Mammifères aux livrées fixes. Il s'en rapproche d'ailleurs par un autre trait, tout aussi important : la morphogénèse mélanique atteint, chez notre animal, un degré de complexité inconnu de livrées « mobiles » des Poissons, mais qui est par contre tout à fait caractéristique des livrées « stables » des Vertébrés supérieurs. Le caractère relativement primitif du dessin cutané (n'appartient-il pas aux types « mouchetés » ?), la nature, pratiquement monochrome des taches foncées (le dessin de l'Axolotl est essentiellement mélanique !); tels sont les avantages supplémentaires que nous offre la livrée de l'Axolotl. En choisissant cet animal comme matériel expérimental, nous abordons la physiologie générale de dessins cutanés dans des conditions particulièrement favorables.

Ce sont les exigences de la méthode analytique qui tracent le plan de notre travail. La base même de toute recherche analytique, c'est 1^o la *connaissance parfaite des structures* qu'on veut interpréter. Il faut ensuite 2^o ramener *toutes* ces structures au *déterminisme physiologique connu*.

La première partie de nos recherches sera donc consacrée à l'étude structurale approfondie de la livrée mélanique de l'Axolotl. Aussi objective que possible, cette étude s'efforcera de ramener l'organisation de la livrée chromatique de l'animal *aux chiffres précis* : ainsi sera justifié le recours à la méthode photométrique (morphologie externe), l'emploi de vastes dénombrements cellulaires dans l'étude microscopique du dessin mélanique, l'évaluation planimétrique des variations structurales du mélanocyte, l'appréciation quantitative de la mélanogénèse cellulaire et tissulaire.

La présentation des résultats sera presque exclusivement *graphique* : des diagrammes simples relieront l'organisation microscopique du dessin à la polarisation fondamentale (dorso-ventrale) de la livrée animale. Les mêmes graphiques nous montreront que le dessin aussi bien que la polarisation chromatique sont tributaires de la réactivité chromatique générale de l'animal. L'analyse synergique de tous ces

tracés nous conduira alors vers une hypothèse synthétique qui ramènera toutes les structures pigmentaires de l'Axolotl à un déterminisme morphogénétique assez simple.

La seconde partie de notre travail sera précisément consacrée à l'identification physiologique des mécanismes responsables de la morphogénèse du dessin. Des techniques courantes de la physiologie, celles aussi de la biologie expérimentale nous révéleront enfin la nature matérielle des régulateurs fondamentaux du dessin mélanique. Elles préciseront la double nature — nerveuse et endocrinienne — de la régulation chromatique fondamentale ; elles nous montreront par quels mécanismes l'innervation sympathique, d'une part, la sécrétion hypophysaire, d'autre part, arrivent à l'édification d'un système cellulaire aussi complexe que celui représenté par les dessins pigmentaires de la livrée animale. L'universalité même de mécanismes sympathico-hypophysaires, leur importance fonctionnelle dans la régulation chromatique, *chez tous les Vertébrés*, est une des meilleures garanties que le déterminisme physiologique du dessin cutané de l'Axolotl ne se limite probablement pas à cette seule espèce et qu'il est peut-être légitime de vouloir étendre la même régulation à l'ensemble des dessins mélaniques des Vertébrés.

PREMIÈRE PARTIE

STRUCTURE DE LA LIVRÉE MÉLANIQUE DE L'AXOLOTL

CHAPITRE 1^{er}

MORPHOLOGIE EXTERNE

Généralités

La livrée de l'Axolotl appartient aux robes pigmentaires *mouchetées*. Comparée à celle des autres Batraciens (*Ranides*, *Triton alpestre*, *M. marmorata*, etc.), elle nous apparaît relativement simple. Le corps est parsemé de petites taches foncées, plus ou moins régulières, disséminées sans aucun ordre apparent (fig. 1). Malgré sa grande simplicité, la livrée de l'Axolotl est excessivement *variable* : il est difficile, impossible même, d'assortir deux individus identiques. On peut toutefois grouper les animaux suivant la *teinte générale* de leur livrée. On arrive ainsi à un classement qui comprend trois catégories chromatiques distinctes : les Axolotls *clairs*, les individus de teinte *moyenne*, les animaux *foncés*. Les limites réciproques de ces trois catégories fondamentales sont naturellement imprécises : des formes de passage sont nombreuses. La classification a cependant une valeur non seulement pratique mais encore physiologique. Les types représentatifs de chaque groupe correspondent bien aux équilibres neuro-endocriniens particuliers.

Nous décrirons successivement ces trois formes en commençant par les livrées claires. Nous analyserons ensuite les robes moyennes pour passer à l'étude des Axolotls très foncés. Cet ordre n'a rien d'arbitraire. Les trois formes du dessin cutané représentent, en effet, les étapes successives d'une évolution pigmentaire, évolution souvent irréversible, qui aboutit à l'assombrissement intense de l'animal.

Nous avons toujours examiné des animaux de taille moyenne (13-16 cm. de longueur totale), élevés dans les conditions expérimentales différentes¹⁾. Chez ces animaux, le dessin est déjà parfaitement différencié. Ce n'est qu'occasionnellement que nous examinerons les dessins chez les animaux plus âgés (taille de 20 à 27 cm.).

Livrée de l'Axolotl clair

Le dessin mélanique le mieux différencié est réalisé par les animaux *clairs* élevés sur fond blanc. La teinte fondamentale claire (jaune pâle, vert-olive clair) est parsemée de petites taches foncées généralement isolées. L'opposition entre les taches et la teinte fondamentale claire est le plus souvent très vive — de la tache grise aux contours nets, nous passons immédiatement aux teintes claires du fond. Chez l'Axolotl *clair*, le dessin pigmentaire s'affirme donc avec le *maximum de contraste*.

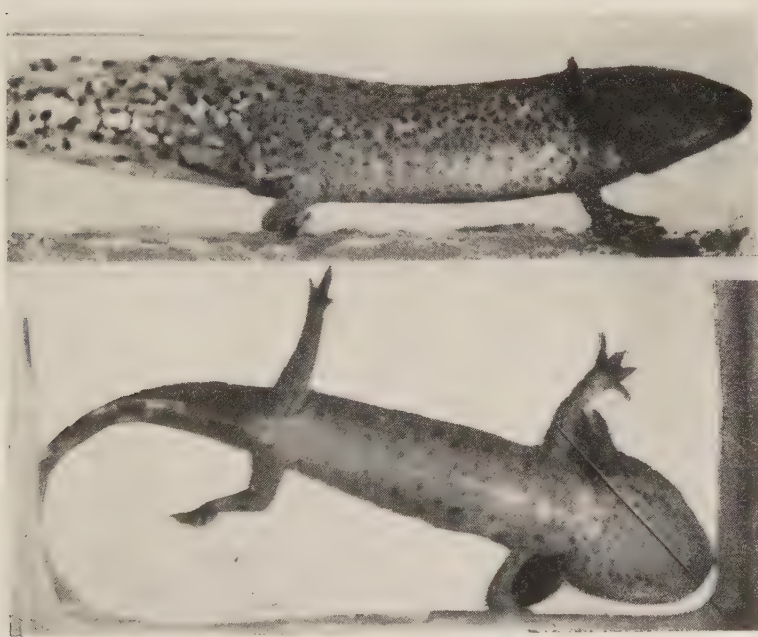


Fig. 1. — Livrée mélanique de l'Axolotl clair de taille moyenne (15 cm. long. totale) élevé en permanence sur fond blanc.

¹⁾ Séjours sur fond blanc, gris ou noir.

Les taches, petites de taille, sont le plus souvent isolées. On rencontre cependant, çà et là, certaines d'entre elles fusionnées en macules irrégulières. Exceptionnelle, sur le tronc, cette disposition est, par contre, assez fréquente sur la tête et sur les membranes natatoires.

La livrée claire est caractérisée par une *polarisation dorso-ventrale* assez accusée (fig. 1-2). — Les téguments *s'éclaircissent progressivement* vers le ventre de l'animal. Cela concerne aussi bien la teinte fondamentale, déjà claire, que le dessin tacheté foncé. Le nombre de taches, leur taille aussi, subissent, vers le ventre de l'animal, une *réduction* des plus sensibles.

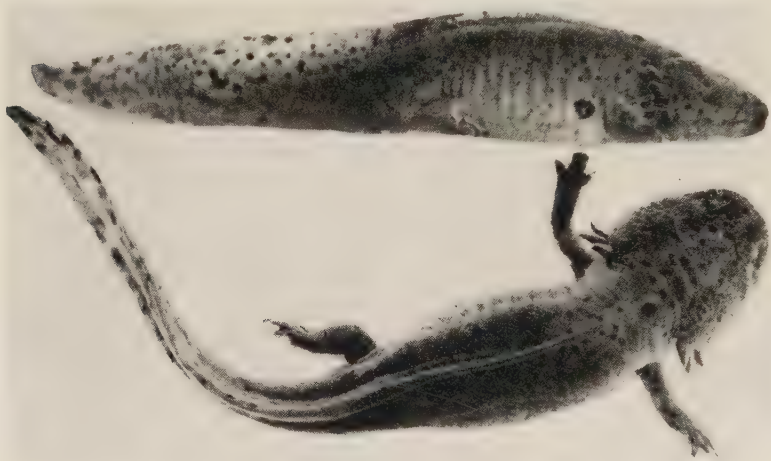


Fig. 2. — Dessin mélanique tacheté de l'*Axolotl* clair adulte (27 cm. de long tot.) élevé depuis sa naissance sur un fond blanc.

Il semble donc bien que la polarisation générale de la livrée se ramène à *l'affaiblissement de la mélanisation cutanée dans la direction ventrale*.

Il suffit cependant d'examiner l'animal clair avec un peu plus d'attention pour s'apercevoir que cette impression d'ensemble est inexacte. L'évolution dorso-ventrale des taches, aussi bien que celle des intertaches (teinte fondamentale claire) est bien plus complexe que ne le laisse supposer l'observation sommaire.

Examinons, par exemple, le cas de la polarisation dorso-ventrale. Chez l'animal clair, les taches et les intertaches n'évoluent pas toujours solidairement ; par endroits, elles subissent des modifications *diamétralement opposées*. La physiologie pigmentaire ne saurait mé-

connaître aucune des ces particularités. Une interprétation physiologique correcte *doit* expliquer l'origine d'un moindre détail chromatique. C'est donc avec minutie que nous décrirons la livrée de l'Axolotl clair.

Cette robe pigmentaire se dissocie en quatre régions bien distinctes (très apparentes, chez un animal vu de profil) (fig. 1 et 5). Ce sont successivement : a) la région dorsale, b) les flancs supérieurs, c) les flancs inférieurs et d) la peau ventrale proprement dite.

a) — Les limites de la *peau dorsale* sont très nettes : de la ligne médio-dorsale, elle s'étend jusqu'à l'alignement supérieur des organes sensoriels cutanés (ligne latérale supérieure). La livrée dorsale recouvre la musculature dorsale de l'animal.

C'est au niveau du dos que la mélanisation est la plus forte. Les taches sont ici particulièrement foncées, leur texture est singulièrement compacte. La teinte fondamentale est, elle aussi, plus foncée que partout ailleurs.

Malgré sa teinte *relativement* foncée (il s'agit, en effet, d'un animal clair) la livrée dorsale présente, toutefois, le phénomène de l'éclaircissement polarisé. Mais cette polarisation concerne *exclusivement* la teinte fondamentale claire. Le pâlissement n'atteint pas les taches foncées. La polarisation se traduit donc par la *différenciation progressive du dessin* dorsal. La tache encore « diffuse » au voisinage de la ligne médio-dorsale, s'affirme, de plus en plus nette, vers les flancs de l'Axolotl (fig. 5).

b) — Au dos succèdent les *flancs supérieurs*. Leur caractéristique chromatique est des plus complexes. Plus « ventrale » que la peau dorsale, elle devrait aussi être sensiblement plus claire, le dessin bien plus « différencié ». Or, c'est *l'inverse* qui se produit : la teinte fondamentale *s'assombrit* en même temps que le dessin *s'efface*. La tache est plus pâle, ses contours s'estompent.

c) — Avec les *flancs inférieurs*, nous quittons les régions « paradoxales » de la livrée. A partir des mi-flancs de l'animal jusqu'au ventre, la peau *s'éclaircit* de nouveau. Le pâlissement s'établit graduellement, il s'accroît progressivement dans la direction ventrale. La polarisation chromatique normale apparaît donc de nouveau. Avec elle, on voit aussi se *reconstituer* le dessin tacheté de l'animal. La réapparition de taches n'est point due à une hyperpigmentation localisée, elle est, au contraire liée au pâlissement particulièrement accusé de la teinte fondamentale (la tache mélanique des flancs inférieurs est d'ailleurs manifestement plus pâle que celle des flancs supérieurs). Chez l'Axolotl clair, la redifférenciation du dessin est donc

nettement solidaire de l'éclaircissement cutané, ce dernier étant particulièrement sensible au niveau de la teinte fondamentale claire.

d) — Passons maintenant à la *peau ventrale*. Antipode de la pigmentation dorsale, la mélanisation du ventre est nettement *déficiente* ; c'est la région la plus claire de l'animal. La teinte fondamentale est d'un blanc grisâtre. Elle est parsemée de rares taches mélaniques isolées. D'une teinte grise, elles se réduisent souvent à l'état d'« ombres chromatiques » (fig. 1). La texture de la tache ventrale est remarquablement lâche : examinée au faible grossissement ($5\times$), elle nous paraît disloquée.

Les taches ventrales, avons-nous dit, sont très pâles, leur teinte est toujours plus atténuée que celle des taches « latérales » par exemple. La moucheture du ventre est surtout un effet de « contraste », produit par la pâleur extrême de la teinte fondamentale ventrale.

Livrée moyenne (fig. 3)

Par son organisation fondamentale, la livrée « intermédiaire » se rapproche sensiblement des robes pigmentaires claires. Elle en diffère cependant par deux traits caractéristiques : a) *assombrissement général* de la peau, b) *effacement* sensible du *dessin* mélanique.

a) — En comparant un Axolotl « moyen » à l'animal clair, on note un assombrissement cutané très marqué. Il atteint la livrée tout entière. La teinte fondamentale est d'un vert-olive foncé (contre le vert-olive jaunâtre, même jaune pâle, chez les individus clairs). Les taches mélaniques, au lieu d'être grises, sont franchement *noires*.

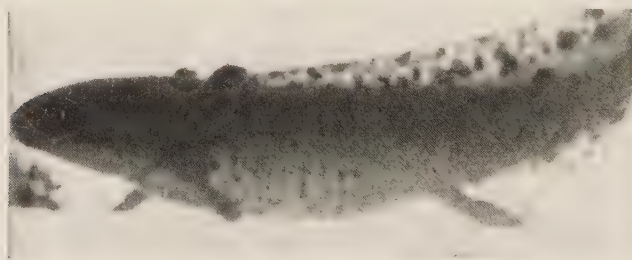


Fig. 3. — *Dessin cutané chez l'Axolotl adulte élevé en permanence sur fond gris.* — (Livrée « moyenne ».)

Différenciation de la moucheture consécutive à l'éclaircissement polarisé de la livrée.

b) — L'effacement du dessin mélanique est en rapport direct avec l'assombrissement cutané. L'assombrissement, bien que général, affecte tout particulièrement la teinte fondamentale claire; au niveau des taches, les progrès de la mélanisation sont *relativement* peu marqués. La conséquence est évidente: l'intertache se rapproche chromatiquement de la tache — le dessin s'efface.

L'altération de la « moucheture », si nette encore chez l'animal clair, est d'ailleurs aggravée, chez l'Axolotl « moyen », par la confluence des taches mélaniques voisines: en s'assombrissant, elles s'étalent, et cela conduit souvent à une fusion partielle. Ainsi naît par endroits le dessin marbré.

Polarisation dorso-ventrale dans la livrée « moyenne ». — Bien que simplifiée, la livrée moyenne conserve encore les traits essentiels du type chromatique initial. La polarité dorso-ventrale, en particulier, est respectée: nous retrouvons les quatre régions chromatiques fondamentales. Les flancs supérieurs se confondent toutefois avec la région dorsale. En examinant l'animal avec soin, on retrouve cependant, au niveau des flancs supérieurs, l'atténuation caractéristique du dessin mélanique. L'éclaircissement polarisé de la livrée est, par contre, *très net*; il est toutefois sensiblement plus *tardif* que chez l'Axolotl clair. Chez ce dernier, la polarisation débutait déjà au voisinage de la ligne médio-dorsale (éclaircissement de la teinte fondamentale); ce n'est qu'au niveau des *flancs supérieurs* qu'elle s'amorce chez l'Axolotl « moyen ». Au vert-olive brunâtre (voire même noirâtre), se substituent graduellement des teintes plus claires (olivâtres, grisâtres).

Mais la manifestation, morphogénétiquement la plus importante, de cette polarisation tardive est certainement la différenciation irrappante du dessin tacheté. A peine apparent dans les régions supérieures de la livrée, il est d'une netteté remarquable aux flancs inférieurs. Cette « renaissance », à quoi est-elle due? Elle est produite, là aussi, par l'éclaircissement sélectif de la teinte fondamentale (p. 19). La tache des flancs, bien que plus claire que celle du dos, est néanmoins très visible et ceci grâce à la teinte très pâle des intertaches. Le dessin des flancs de l'Axolotl « moyen » se rapproche sensiblement de la moucheture dorsale de l'animal clair: les taches foncées sont nettement définies, le fond clair pâlisant graduellement vers le ventre.

Rien à signaler à propos de la pigmentation ventrale. Peau généralement plus claire que celle des flancs. La moucheture, plus pâle qu'au niveau des flancs, est, par contre, nettement plus accusée que celle d'un animal clair.

Livrée foncée

Il s'agit généralement d'individus *très sombres* (fig. 4). La teinte dominante oscille entre le vert-olive *noirâtre* et le *noir pur*. Le « nivellement » du dessin, déjà amorcé chez l'*Axolotl* moyen, est, ici, poussé à *l'extrême*. La livrée est presque *uniforme* dans la moitié supérieure du corps. On aperçoit bien sur le fond sombre des taches foncées, mais il s'agit là d'une néoformation : très petites, ces taches nous apparaissent très superficielles ; autre trait particulier, elles se limitent

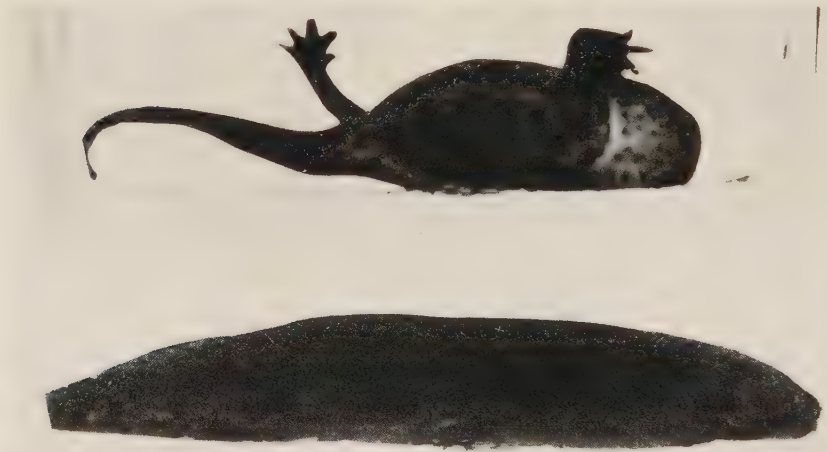


Fig. 4. — *Livrée mélanique de l'Axolotl « foncé »* (16 cm.) *élevé en permanence sur fond noir.*

Uniformisation accentuée de la livrée. Le dessin, à peine apparent aux flancs inférieurs, est relégué dans les régions ventrales de la livrée.

exclusivement à la peau dorsale. Quant aux grandes taches mélaniques, elles font ici totalement défaut. L'obscurcissement de la teinte fondamentale est tel que toute trace du dessin mélanique primitif est disparue. Examiné de profil, l'*Axolotl* sombre nous paraîtra *presque uniforme*. Nous disons « presque », car, en réalité, on constate, dans les régions *paraventrales*, un léger éclaircissement cutané. La livrée de l'*Axolotl* foncé est donc aussi polarisée, mais la polarisation chromatique est ici plus tardive encore que chez les individus « moyens ».

L'éclaircissement est discret. Il régénère néanmoins le dessin « moucheté ». Ce dessin sera, bien entendu, assez rudimentaire. Les taches, aux contours estompés, se délimitent encore mal par rapport à la teinte fondamentale, elle aussi très sombre. Ce n'est qu'au niveau du *ventre*, qu'apparaît, chez notre animal, un véritable dessin tacheté (fig. 4). Des grandes taches noires plus ou moins individualisables se dessinent sur le ventre gris de l'animal. Les taches sont cependant estompées dans leurs contours, souvent même elles se fusionnent en macules irrégulières. Avec le dessin ventral des individus foncés, nous sommes bien loin des « mouchetures » différenciées des individus clairs !

Photométrie de la livrée mélanique

La description subjective des livrées est insuffisante. L'analyse du dessin, la comparaison de diverses livrées est, en somme, basée sur l'appréciation visuelle des *contrastes* chromatiques. Or, celle-ci est *très subjective*. Nous savons, par exemple, qu'un petit champ gris placé sur fond blanc nous apparaîtra *foncé* ; examiné sur fond noir, il sera, par contre, perçu comme tache *claire*. De telles erreurs d'appréciation peuvent donc fausser toutes les conclusions. L'évaluation objective de valeurs chromatiques est le fondement de toute recherche analytique sérieuse. Cela nous a incité d'effectuer, chez l'*Axolotl*, toute une série de mesures *photométriques*. La méthode, telle que nous l'avons utilisée, exclut toute possibilité d'erreurs subjectives : l'œil est, lui-même, remplacé par un dispositif d'enregistrement photoélectrique.

Le principe de la méthode est très simple.

En photographiant les animaux dans les mêmes conditions d'éclairage, on obtient une série de clichés qui seront soumis à l'analyse photométrique. Dans un tel cliché, la tache foncée se traduit par une aire claire. L'éclaircissement polarisé se traduit, par contre, par un assombrissement du cliché vers le ventre de l'animal.

Passons un tel cliché devant l'étroite fente du photomètre enregistreur. Le faisceau lumineux intercepté subira de ce fait des variations d'intensité proportionnelles à la densité même du cliché examiné. Le faisceau lumineux tombe sur une cellule photoélectrique et les variations correspondantes du courant émis sont inscrites par un galvanomètre enregistreur.

En passant, devant la fente de l'appareil, le cliché d'une bande cutanée dorso-ventrale, on obtient directement un enregistrement « chromatique » de la variation pigmentaire polarisée.

La lecture de ces courbes est facile, l'interprétation aisée. Toute élévation du niveau de l'enregistrement traduit, en effet, un assombrissement cutané (p. 23).

Pour faciliter la comparaison, on enregistre toutes les plaques photographiques dans les conditions identiques. La largeur réelle de la bande cutanée analysée photométriquement est limitée à une valeur fixe : 1,5 mm.¹⁾

Les recherches photométriques ont été limitées à deux cas : celui de l'Axolotl clair, d'une part, celui d'un animal très foncé, d'autre part.

Photométrie de la livrée claire

La figure 6 représente l'un de ces enregistrements. La partie initiale du tracé (AB) est caractérisée par des variations pigmentaires brusques et intenses. Celles-ci traduisent évidemment la différenciation du

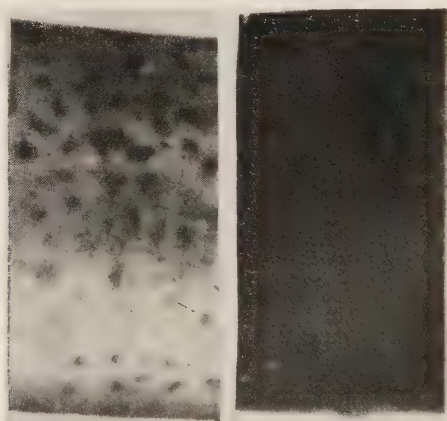


Fig. 5. — Bandes cutanées dorso-ventrales des Axolotls « clair » et « foncé » soumises à l'analyse photométrique.

Les enregistrements photo-électriques correspondants sont reproduits par les figures 6 et 9. Animaux de 15 cm. de longueur totale.

Gross. : 3 . .

¹⁾ Ces enregistrements, nous les devons à l'extrême obligeance du Prof. Ch. Sannié. Nous sommes heureux de lui exprimer ici notre profonde reconnaissance.

dessin mélanique dorsal : les taches sont relativement foncées, l'inter-tache est, par contre, très claire. La polarisation se traduit par l'abaissement constant des « minima » vers les flancs de l'animal (*a-b-c*, fig. 6).

Au niveau des flancs supérieurs, l'enregistrement change subitement de caractère : le niveau général du tracé se relève, les oscillations pigmentaires s'atténuent. C'est la traduction fidèle de l'atténuation du dessin (fig. 5 ; fig. 6, BC).

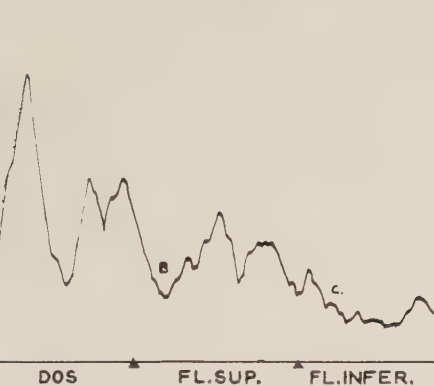


Fig. 6 a.

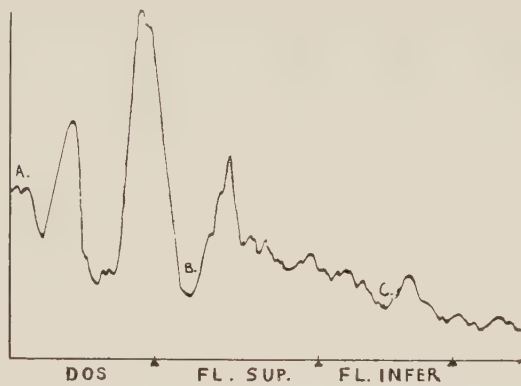


Fig. 6 b.

Fig. 6 a et b. — Variations « dorso-ventrales » de la pigmentation mélanique chez un Axolotl clair de 15 cm.

(Chaque enregistrement correspond à une bande cutanée dorso-ventrale de 1,5 mm. de largeur.)

La troisième région est caractérisée par son niveau général très bas — ce sont les flancs inférieurs fortement éclaircis. La faible ampleur d'oscillations pigmentaires contredit évidemment la « redifférenciation » des taches des flancs. Il s'agit cependant d'une circonstance fortuite — de la rareté exceptionnelle de taches chez l'individu examiné ; la moucheture est généralement bien plus nette.

Analyse des courbes photométriques

La photométrie de la livrée claire confirme la description « visuelle ». L'étude des tracés offre cependant un autre intérêt, bien plus considérable — elle permet une analyse *objective* du dessin.

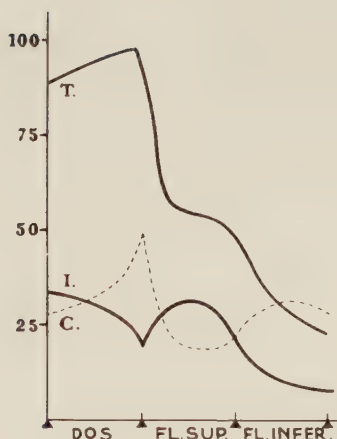


Fig. 7. — Indices chromatiques de la tache et de la teinte fondamentale claire aux différents niveaux de la livrée claire.

Les enregistrements nous donnent la valeur numérique exacte des indices pigmentaires locaux. Sans entrer dans le détail de ces opérations, nous présenterons directement les résultats obtenus. Les deux courbes (fig. 7, T et I) montrent l'évolution dorso-ventrale de la pigmentation des taches et des intertaches chez l'Axolotl clair.

La courbe des *taches* (T) est caractérisée par un dynamisme extrême. Légèrement ascendante au niveau du dos, elle s'abaisse brusquement au niveau des flancs supérieurs — de l'indice de 100 nous passons subitement au chiffre de 50. Stabilisée à ce niveau, elle amorce aux deux tiers des flancs supérieurs une descente nouvelle qui aboutit à une mélanisation très faible (indice pigmentaire de 25).

Tout autres sont les destinées de la teinte fondamentale (courbe I). S'éclaircissant vers les flancs supérieurs (réaction *antagoniste* à celle des taches), elle s'assombrit subitement dans cette région cutanée. Ce n'est qu'aux deux tiers des flancs supérieurs que le graphique des intertaches s'harmonise en quelque sorte avec celui des taches : la dépigmentation étant synergique, les deux tracés redeviennent parallèles.

Dans son ensemble, le graphique des intertaches est toutefois sensiblement moins dynamique que celui des taches. L'amplitude maximale des valeurs est ici bien plus faible (32-10 contre 98-25 pour les taches).

Le tracé C montre enfin que le contraste fondamental (l'opposition entre la tache et l'intertache), autrement dit, le degré de la différenciation du dessin *augmente* au niveau des flancs inférieurs (il s'agissait pourtant d'un animal à moucheture singulièrement discrète).

Représentation graphique de la polarisation générale de la livrée chez un Axolotl clair

En se basant sur l'ensemble des enregistrements, on arrive facilement à une représentation graphique de la polarisation *générale* de la livrée claire. Il suffit pour cela d'additionner, point par point, des enregistrements correspondant à plusieurs bandes dorso-ventrales voisines pour obtenir une courbe « moyenne », un graphique intégral, synthétisant l'évolution polarisée de la livrée.

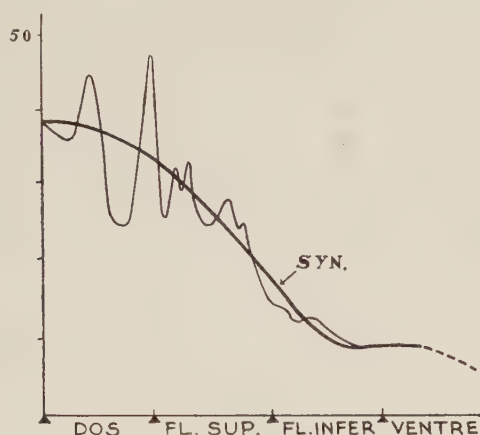


Fig. 8. — Courbe fondamentale de la polarisation mélanique dorso-ventrale de la livrée claire.

Le graphique de la fig. 8 (trait fin) résume l'évolution dorso-ventrale de la pigmentation dans une large bande cutanée (1/8 environ de la surface totale de la peau du tronc). Ce graphique est sensiblement plus simple que les enregistrements précédents. L'influence perturbatrice du dessin s'est déjà fortement atténuée. Seules les oscillations régulières de la courbe « dorsale » traduisent encore une certaine systématisation de taches mélaniques¹⁾. Une courbe moyenne, en nivelant « graphiquement » les vestiges du dessin donne un tracé « idéal » de la polarisation pigmentaire dorso-ventrale SYN (trait gras). Comme on le voit, la polarisation générale de la livrée se traduit par un *éclaircissement* continu de la peau vers le ventre de l'Axolotl clair. L'extrême simplicité de ce nouveau graphique prouve le caractère fondamental de la polarisation : l'existence d'un dessin n'affecte en rien son allure « schématique ».

¹⁾ Elles semblent, en effet, s'aligner en deux rangées longitudinales superposées. Cette tendance est, toutefois, rudimentaire.

Photométrie de la livrée foncée

Les quelques enregistrements de la fig. 9 correspondent aux bandes dorso-ventrales d'un Axolotl très foncé, élevé en permanence sur un fond noir (animal de 20 cm. de long. totale). Le tracé *a* enregistre la pigmentation vue « de profil » ; dans le second, à l'enregistrement de « profil », est annexé le tracé de la livrée ventrale.

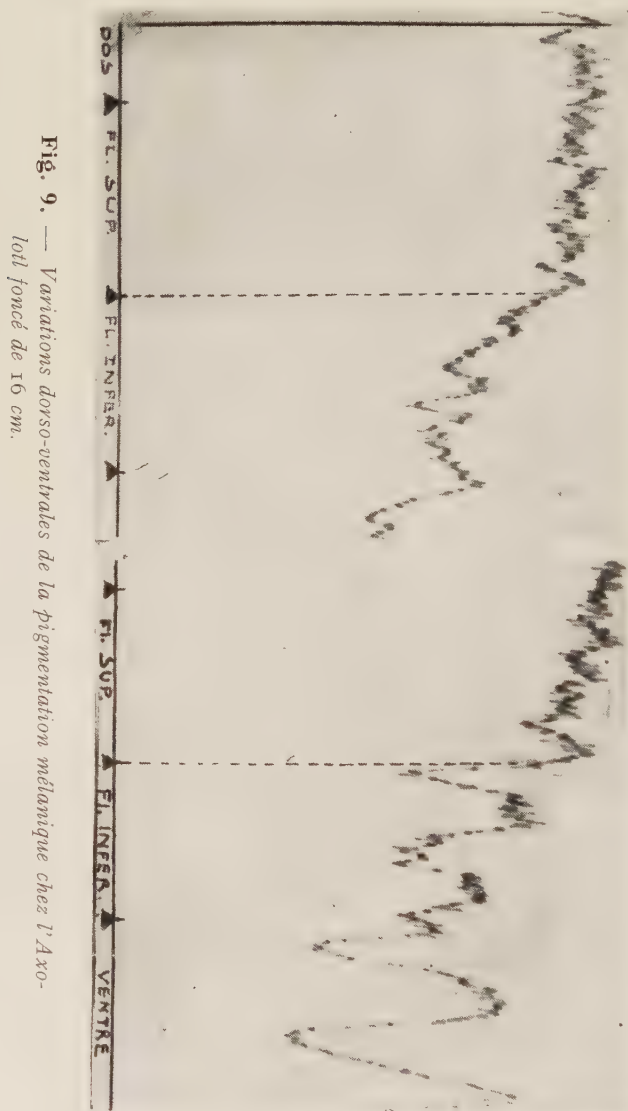


Fig. 9. — Variations dorso-ventrales de la pigmentation mélanique chez l'Axolotl foncé de 16 cm.

(L'enregistrement photométrique de gauche correspond à une bande cutanée étroite — 1,5 mm. — s'étendant de la ligne médio-dorsale aux flancs inférieurs de l'animal. Le second enregistrement débute par les flancs supérieurs pour se terminer à la ligne médio-ventrale.) La ligne pointillée situe le niveau de la redifférenciation du dessin. L'échelle des enregistrements de la fig. 9 est réduite par rapport à celle de la fig. 6.

La photométrie de l'Axolotl foncé donne des graphiques qui diffèrent profondément des enregistrements précédents. La valeur des indices pigmentaires est fort élevée (elle oscille entre 140 et 80): l'animal est, en effet, *hypermélanisé*. Plus frappante encore est l'extrême *simplification* du graphique pigmentaire. Au dos et aux flancs — région la plus accidentée du tracé «clair» — elle est, chez l'animal foncé, remarquablement *stable*. La pigmentation est ici pratiquement *nivelée*. Seules de toutes petites oscillations traduisent l'existence de petites taches superficielles.

C'est à partir des flancs *inférieurs* que la courbe s'abaisse, et on voit réapparaître des oscillations pigmentaires plus importantes — signe de la redifférenciation du dessin mélanique. Mais ce n'est qu'aux régions ventrales de la livrée foncée, qu'on voit se dessiner des fluctuations amples, annonciatrices d'une «moucheture» pigmentaire caractéristique.

Ces graphiques, tout en confirmant la description subjective, nous apportent des précisions numériques indispensables.

Dessin. — Sa différenciation est fonction de l'opposition créée entre la tache foncée et son environnement plus clair. («Contraste chromatique local».) Or, ces indices de contraste (ind. «tache»/ind. «intertache») sont excessivement *faibles* chez l'Axolotl foncé. Le «contraste chromatique» est inexistant au niveau du dos et aux flancs supérieurs. Son indice est égale à 1,2-1,3 pour les flancs inférieurs. Même dans la livrée ventrale, où le dessin est pourtant bien apparent, la valeur du contraste fondamental ne dépasse pas le chiffre de 2 (!) (120/60). Or, chez l'Axolotl clair, au niveau du dos, par exemple, l'indice de contraste était de 5. *L'hyperpigmentation* tégumentaire tend donc manifestement à l'*effacement* du dessin pigmentaire.

Polarisation dorso-ventrale générale de la livrée foncée. — Le graphique P. D. V. (fig. 10)¹⁾ est, par lui-même, tellement simple que tout nivellement «graphique» (p. 27) est superflu.

Son allure générale est *régulièrement décroissante*. Régression très lente au niveau du dos et des flancs supérieurs (2 paliers de la courbe P. D. V. avec les indices qui de 130 passent à 120); chute plus accentuée à partir des flancs inférieurs (120-80). La régularité de cette chute finale est d'ailleurs remarquable.

L'hyperpigmentation cutanée ne se contente pas d'effacer le dessin tacheté — elle émousse aussi la polarisation dorso-ventrale. Dans une

¹⁾ Intégration de sept enregistrements dorso-ventraux.

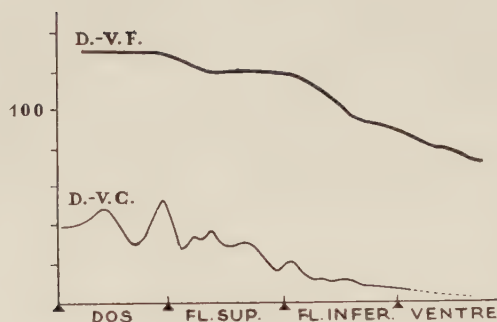


Fig. 10. — Polarisation pigmentaire dorso-ventrale de livrées claire et foncée chez l'Axolotl.

DVC = Axolotl clair ; DVF = Axolotl foncé.

livrée *claire*, le contraste « dorso-ventral » était de 5 (40 au dos, 7-8 au ventre). Chez l'Axolotl foncé, l'indice dorsal « moyen » est de 125 ; celui du ventre est égal à 80 ; la valeur de la polarisation dorso-ventrale s'exprime donc, chez l'animal foncé, par un indice *très bas* — il est égal à 1,6 seulement !

Morphologie externe de la livrée : Résumé

Malgré ses apparences bien modestes, la livrée mélanique de l'Axolotl nous apparaît assez complexe.

Les animaux peuvent, en effet, être répartis en trois groupes chromatiques distincts : a) les individus clairs au dessin très différencié, b) les animaux à robe pigmentaire « moyenne » et c) les individus très foncés aux structures chromatiques très effacées.

a) — Livrée claire

L'Axolotl clair est nettement *oligomélanique*. Son indice pigmentaire général est cinq fois plus faible que celui de l'animal foncé.

C'est, par contre, la livrée la plus différenciée du point de vue chromatique. On peut, en effet, la dissocier en quatre zones pigmentaires distinctes :

1) Le dos aux taches foncées, maximalelement contrastées par la teinte fondamentale claire ;

- 2) Les flancs supérieurs, caractérisés par un assombrissement « paradoxal » de la peau, mais aussi par l'effacement subit du dessin;
- 3) Flancs inférieurs éclaircis, au dessin régénéré;
- 4) Ventre très pâle, au dessin indistinct.

La polarisation pigmentaire est particulièrement nette chez l'Axolotl clair: la teinte *générale* du dos est *cinq fois* plus sombre que celle du ventre de l'animal.

La polarisation dorso-ventrale influence profondément l'état du dessin mélanique — celui-ci se modifie constamment dans la direction ventrale. Abstraction faite de la pigmentation « paradoxale » des flancs supérieurs, on admettra facilement que l'éclaircissement polarisé accentue progressivement le contraste du dessin. Cela est particulièrement net au niveau du dos et aux flancs inférieurs. Le mécanisme de cette différenciation progressive du dessin paraît assez simple: l'éclaircissement polarisé *affecte tout particulièrement la teinte fondamentale claire*.

b) — Livrée moyenne

- 1) Les Axolotls de teinte moyenne sont caractérisés par une pigmentation générale plus accusée.
- 2) La différenciation chromatique est moins nette: le dos et les flancs supérieurs se fusionnent souvent en aire chromatique homogène dont la teinte générale est foncée; le dessin, indistinct.
- 3) La « moucheture » n'apparaît qu'au niveau des flancs inférieurs; elle s'affirme au maximum au ventre de l'animal. Là aussi, la régénération du dessin est manifestement liée à l'éclaircissement, sélectif et polarisé, de la teinte fondamentale.

c) — Livrée foncée

Nettement *hyperpigmentée* (son indice pigmentaire moyen est de 100!), la livrée foncée se signale à notre attention par *l'atténuation* intense de toutes les *différenciations chromatiques locales*. Le dessin, d'ailleurs très rudimentaire, n'apparaît qu'aux extrêmes limites des flancs inférieurs. Seul le ventre possède encore un dessin tacheté plus ou moins net. Les taches ventrales sont cependant assez floues:

leur délimitation vis-à-vis de la teinte fondamentale est bien déficiente. (L'indice de contraste = 2, contre 5 chez l'*Axolotl* clair.)

La polarisation dorso-ventrale est, elle aussi, fortement atténuée : son indice caractéristique n'est que de 1,6, contre le chiffre bien plus élevé (5) chez les animaux clairs.

Conclusions

Il est facile d'intégrer l'ensemble de ces faits dans un tableau d'ensemble. Quelque soit le degré de différenciation chromatique du dessin mélanique, ce dernier semble obéir à certaines directives morphogénétiques en quelque sorte universelles.

Malgré leur apparente complexité, il se dégage de tous les faits une impression d'ensemble assez cohérente. Toute la morphogénèse semble obéir à deux influences antagonistes. La première peut être définie comme le *différenciateur chromatique*. Celui-ci s'efforce de maintenir au degré le plus élevé tous les contrastes chromatiques (le dessin aussi bien que la polarisation dorso-ventrale). Le second facteur morphogénétique — antagoniste du premier — est le *nivellateur pigmentaire*. Il tend manifestement à l'uniformisation de la livrée en réduisant le dessin à sa plus simple expression.

Les effecteurs de nos deux antagonistes sont d'ailleurs très différents. Le différenciateur agit toujours par l'entremise d'un *éclaircissement* LOCALISÉ de la peau. Le nivellateur, lui, intervient, par contre, par l'*assombrissement* GÉNÉRAL de la livrée.

Prenons le cas de la polarisation dorso-ventrale. Foncé au dos, l'animal s'éclaircit vers le ventre. Le dos sombre est caractérisé par une nette *prédominance* des influences nivellatrices (dessin et polarisation à peine apparents). Le passage vers les régions inférieures de la livrée est marqué par l'accentuation croissante des influences différenciatrices ! (Chez les animaux moyens et foncés, le dessin et la polarisation s'affirment vers le ventre de l'animal.) Ainsi donc, toute livrée individuelle serait à considérer comme une *résultante de deux influences morphogénétiques antagonistes*.

Cette conception ne se limite d'ailleurs pas au seul cas de la polarisation pigmentaire fondamentale. Elle s'applique tout aussi bien à l'évolution chromatique d'une livrée individuelle. Dans le vaste enchaînement de formes pigmentaires, les livrées des animaux clairs se caractériseraient par la prédominance du facteur différenciateur. Le passage graduel aux robes plus sombres serait dû à l'accentuation

croissante des influences nivellatrices. Débutant au dos, elles refouleraient progressivement la « moucheture » mélanique au ventre de l'animal — seule région où le différenciateur est encore suffisamment fort pour combattre efficacement le nivellement chromatique (persistance du dessin ventral chez un l'Axolotl très foncé!).

CHAPITRE II

ORGANISATION MICROSCOPIQUE DU DESSIN DE L'AXOLOTL ET SON DÉTERMINISME MORPHOGÉNÉTIQUE

Généralités

L'examen de la livrée mélanique de l'Axolotl nous montre que, malgré la grande simplicité du dessin, celui-ci est soumis aux variations morphologiques excessivement étendues. Entre les formes extrêmes représentées par les individus excessivement clairs et maximalement assombris (fig. 20), s'échelonne tout une série de livrées dont les échantillons caractéristiques sont reproduits dans les figures 1 à 6 de notre travail.

Un simple essai de classement basé uniquement sur une analyse photométrique objective de diverses livrées nous a déjà permis de ramener cette complexité à l'interférence de deux influences morphogénétiques manifestement antagonistes. La livrée claire au dessin mélanique franc traduisait, avons-nous admis, la domination des influences morphogénétiques *différenciatrices*. L'assombrissement général de la livrée traduisait l'ingérence de plus en plus accusée des *nivellateurs* pigmentaires, intervention tendant à l'oblitération progressive du dessin mélanique cutané. Nous avons enfin admis que, dans une livrée individuelle chromatiquement « stabilisée », l'éclaircissement polarisé est dû à l'accentuation des influences différenciatrices dans la direction ventrale. Etant donné la nature « différenciatrice » de tout éclaircissement, la polarisation dorso-ventrale de la livrée se traduit par l'accentuation du dessin tacheté vers les régions inférieures du tronc de l'animal.

Une telle conception est, certes, spéculative. La notion de « facteurs différenciateurs », celle des « influences nivellatrices » n'est, pour l'instant, qu'une vue de l'esprit. Hypothétique, elle est cependant très suggestive : toute la morphologie pigmentaire est ramenée, chez l'Axolotl, à un *déterminisme commun*. Le dessin, la polarisation, l'étroite dépendance du dessin de la teinte dominante de l'animal, tout cela se ramène à l'intervention morphogène de deux antagonistes : assombrissement nivellateur, l'éclaircissement différenciateur.

Il s'agit maintenant de concrétiser cette hypothèse générale. Il s'agit de montrer que la notion de différenciateurs et de nivellateurs pigmentaires repose effectivement sur des mécanismes organiques réels, que l'existence du dessin est effectivement basée sur *l'interférence des antagonistes morphogènes*.

Cette recherche des générateurs organiques du dessin mélanique va être poursuivie dans deux directions très différentes : Deux voies, deux méthodes poursuivent, en effet, le même but : la méthode morphogénétique, d'une part, la méthode physiologique, d'autre part.

La première étudie l'organisation microscopique du dessin stabilisé. Elle analyse les moindres variations de l'architectonique pigmentaire de la peau. Si l'hypothèse des antagonistes morphogènes est exacte, elle *doit expliquer toutes les particularités* de l'histologie pigmentaire de la peau de l'Axolotl.

La méthode physiologique étudie le mécanisme des régulations chromatiques de l'animal. Elle peut donc, elle aussi, confirmer ou bien infirmer l'existence des régulateurs pigmento-moteurs antagonistes.

Notre conception a donc été soumise à une double épreuve morphologique d'abord, physiologique ensuite.

Nous allons montrer que l'organisation intime de la livrée est effectivement basée sur l'antagonisme des facteurs morphogènes que la physiologie pigmentaire identifie avec une régulation neuro-endocrinienne.

Architectonique générale du système mélanique chez l'Axolotl

(Morphologie microscopique de la livrée mélanique)

L'existence du dessin repose sur deux faits :

- a) — Les variations locales de la forme de cellules mélaniques,
- b) — La distribution hétérogène du pigment mélanique cutané.

La majorité des auteurs a été attirée par la morphologie des cellules pigmentaires. Des recherches fort nombreuses, nous ne citerons que les recherches très soignées de M u r i s i e r (1920-21), qui ont montré que les mélanocytes sont généralement très ramifiés dans la tache, qu'ils sont sensiblement plus contractés dans l'intertache voisine claire. Il est évident qu'une plage composée de cellules mélaniques excessivement rameuses (fig. 21) nous apparaîtra sensiblement plus foncée que l'intertache où les mélanocytes sont réduits à l'état de petites sphères largement distantes (voir aussi fig. 63).

Peu d'auteurs se sont préoccupés de *l'organisation générale* de l'édifice mélanocytaire cutané. Or, l'emplacement des divers mélanocytes cutanés n'est pas quelconque : la régularité même du dessin traduit *l'architectonique excessivement régulière* de tout l'édifice pigmentaire de l'Axolotl.

La raison d'être de la cristallisation de cellules pigmentaires isolées en système chromatique hautement organisé constitue cependant, il nous semble, le point essentiel de toute recherche qui a la prétention de s'attaquer au déterminisme du dessin cutané animal. Or, chose curieuse, cet aspect « architectonique » du problème semble échapper à la majorité des investigateurs !

Si le problème architectonique a été jusqu'à présent entièrement négligé, cela est dû uniquement à l'insuffisance de méthodes d'investigation. L'histologie se limite généralement à la structure de la cellule pigmentaire elle-même, tout au plus examine-t-elle la formation d'un tissu pigmentaire. Elle n'aborde jamais le problème essentiel — celui de la *distribution spatiale* des cellules pigmentaires cutanées.

Dans ce genre d'études, une condition est primordiale — c'est la complète négligence de la structure du mélanocyte. Il faut ramener l'organisation de la livrée mélanique à *l'association de simples unités statistiques* (cellules pigmentaires isolées). Cela n'a jamais été fait ! Notre travail comble cette lacune regrettable. Nous verrons, en effet, que grâce à cette méthode, il nous a été possible de ramener *toute* l'architectonique du dessin mélanique à un déterminisme morphogénétique défini.

L'histologie du mélanocyte ne sera d'ailleurs pas non plus négligée, nous l'étudierons de très près même dans un chapitre consacré aux variations locales de l'activité physiologique des mélanocytes (p. 74).

Méthodes de recherche

C'est en déterminant avec précision l'*emplacement exact de chaque mélanocyte* que nous arrivons à saisir l'organisation complexe de tout l'édifice mélanique de la peau. Une telle recherche paraît à première vue assez difficile. Le recours à la méthode statistique facilite considérablement la besogne. Pour se faire une idée de la distribution générale des cellules pigmentaires, on soumet une large bande cutanée dorso-ventrale aux vastes dénombrements mélanocytiques. Grâce aux relevés topographiques précis, on arrive à dresser de véritables cartes pigmentaires de la peau qui résument fidèlement les *variations locales de la densité mélanocytaire cutanée*. La fig. 18 peut servir d'exemple concret de ce genre d'investigation.

Cette étude statistique n'est que préliminaire — elle ne tient, en effet, pas compte de la localisation « histologique » du mélanocyte : une cellule pigmentaire du derme est assimilée au mélanocyte sous-cutané ou bien à une cellule chromatique de l'épiderme ! Dans cette première étape, tous les mélanocytes sont, en quelque sorte, projetés sur un *seul et unique plan*. Ainsi, est définie la *densité mélanocytaire globale* du point examiné.

La seconde étape de notre recherche statistique étudie la topographie des mélanocytes cutanés en tenant cette fois-ci compte de leur localisation histologique réelle, puisqu'elle précise le *plan cutané* dans laquelle il faut situer la cellule pigmentaire donnée !

Techniques

A) — Technique opératoire

Les dénombrements mélanocytiques corrects exigent la contraction maximale de tous les mélanocytes de la peau. Celle-ci est obtenue soit par l'*hypophysectomie totale* de l'animal, soit par la méthode de *greffes autoplastiques* de la peau.

La technique de l'hypophysectomie est trop connue pour qu'on y insiste. Nous l'avons toujours effectuée par voie buccale. La greffe autoplastique de la peau est utilisée lorsqu'on étudie un seul fragment cutané, ou bien si l'on suit l'évolution structurale d'une livrée.

Le fragment cutané analysé est détaché de l'animal par quelques incisions franches. Le lambeau est aussitôt réimplanté « in situ ». L'adhérence est généralement assurée par le sang coagulé ou bien

par simple accollement du fragment aux tissus voisins. (La narcose à l'uréthane est très utile — l'animal est placé pour 20-30 min. dans une solution d'uréthane à 0,7 % dans de l'eau distillée.) 20 minutes après l'opération, l'animal peut déjà être remis dans l'eau. Il séjournera alors dans une cuvette *blanche*. Le lendemain, tous les mélanocytes du greffon sont en contraction maximale.

B) — Technique des dénombrements

Ceux-ci sont très étendus. Certains de nos relevés fixent *l'emplacement exact* de 20.000-30.000 cellules pigmentaires. Dans ces conditions, le recours à la *chambre claire* est de rigueur. Ces relevés sont destinés à l'étude de la *densité mélanocytaire globale*. Ils s'effectuent aux faibles grossissements ($50\times$). L'étude statistique des emplacements mélanocytiques réels (la densité mélanocytaire « histologique ») exige, par contre, des grossissements plus élevés ($120\times$). Il s'agit, en effet, d'une identification précise des divers mélanocytes cutanés de l'*Axolotl*. Cela n'est possible qu'aux grossissements convenables.

On peut classer toutes les cellules pigmentaires de l'*Axolotl* en quatre catégories distinctes : a) les mélanocytes sous-cutanés, b) les mélanocytes du derme profond, c) les mélanocytes du derme superficiel, et enfin d) les mélanocytes intraépidermiques.

Avec un peu d'entraînement, on arrive facilement à identifier ces divers pigmentocytes. Les mélanocytes sous-cutanés se reconnaissent toujours à leur forme : même chez les animaux hypophysectomisés, ils ne sont jamais complètement contractés ; leur aspect est anguleux ou même légèrement rameux. Les mélanocytes du derme profond sont des cellules arrondies situées entre la limitante conjonctive compacte (membrane collagène épaisse limitant la peau par rapport au plan musculaire sous-jacent) et le réseau capillaire sous-épidermique. Tous les mélanocytes dermiques franchement sous-épidermiques ou bien localisés *dans le plan capillaire superficiel* sont classés comme cellules pigmentaires du derme superficiel. Les mélanocytes intraépidermiques se reconnaissent, enfin, grâce à la texture particulière de l'épiderme environnant.

L'emploi de forts grossissements restreint pratiquement l'étendue des dénombrements mélanocytiques « histologiques ». Nous nous contentons généralement d'une étude statistique portant sur des régions circonscrites de taches et des intertaches. Ainsi sont établis les indices pigmentaires « histologiques » de la livrée mélanique de l'*Axolotl*.

L'étude statistique de préparations totales est complétée par les dénombrements très étendus de mélanocytes dans des coupes histologiques sériées. Dans les coupes transversales de la peau, l'emplacement histologique du mélanocyte se définit avec rigueur : nous avons ainsi la possibilité de contrôler les résultats de l'analyse statistique d'après les préparations totales de la peau.

C'est par l'étude de la livrée claire, chromatiquement la mieux différenciée, que nous commencerons l'exposé de nos recherches. En inversant l'ordre habituel, c'est par l'étude de la polarisation chromatique générale que nous allons commencer. Nous passerons ensuite à l'examen statistique du dessin mélanique proprement dit.

Organisation microscopique de la livrée de l'*Axolotl* clair Polarisation pigmentaire dorso-ventrale

a) — Variations dorso-ventrales de la densité mélanocytaire chez l'*Axolotl* clair

DENSITÉ MÉLANOCYTAIRE GLOBALE (fig. 11)

Les courbes AA, BB, CC nous montrent que la densité du tissu pigmentaire subit, chez l'*Axolotl* clair, des variations régionales fort importantes.

Les courbes AA et BB résument la distribution des mélanocytes dans deux bandes cutanées dorso-ventrales prélevées, l'une au tiers antérieur, l'autre au mi-corps de l'animal. La courbe CC est tirée d'un dénombrement de quelque 17.000 mélanocytes dans 108 coupes transversales du tronc (*Axolotl* clair de 15 cm. de long. tot.).

Ces variations sont de deux types. Les unes sont, en quelque sorte, *fondamentales* : on les retrouve dans les *trois* courbes ; les autres (inflexions marquées par les astérisques) sont accidentelles — on ne les retrouve que dans les deux premiers graphiques. (Il s'agit, en effet, de la raréfaction locale des mélanocytes au niveau des organes sensoriels cutanés. Ces variations n'ont donc rien à voir avec la polarisation pigmentaire dorso-ventrale.)

Le graphique fondamental de la polarisation pigmentaire est donc représenté par les tracés AaA, BbB et CC.

L'étonnante *simplicité* de ce graphique traduit l'*extrême ordonnance* de l'*architectonique mélanocytaire* chez l'*Axolotl*. La densité pigmentaire *s'accroît lentement* jusqu'au niveau des flancs supérieurs. A

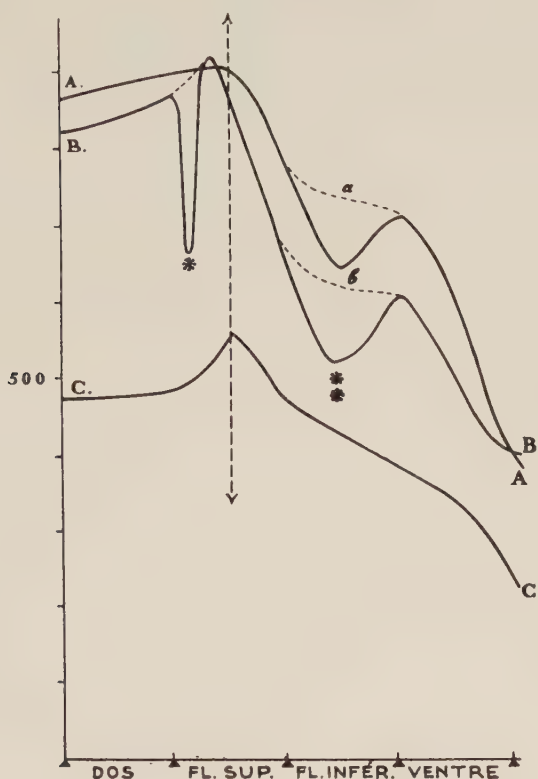


Fig. 11. — Variations de la densité mélanocytaire globale dans la bande cutanée dorso-ventrale chez l'Axolotl clair.

A. A. = tiers antérieur du tronc ; B. B. = milieu du corps (dénombrements d'après les préparations totales de la peau) ; C. C. = dénombrement effectué sur les coupes histologiques.

Les astérisques marquent le niveau des organes sensoriels, pauvres en mélanocytes.

partir de ce niveau « critique », s'installe *brusquement* une *raréfaction* intense des mélanocytes, raréfaction qui se poursuit inexorablement jusqu'à la ligne médio-ventrale.

La courbe est simple — son interprétation est pourtant bien difficile ! La polarisation pigmentaire n'est, certes, pas étrangère à la raréfaction des cellules mélaniques. La partie descendante du graphique résume bien l'éclaircissement progressif de la livrée vers le ventre de l'animal. Mais que faudrait-il penser de la phase ascendante, de la partie initiale de la courbe ? Elle s'oppose formellement à notre graphique « photométrique » qui, lui, est régulièrement décroissant

(p. 27) ! Tant que cette contradiction n'est pas éclaircie, il nous est impossible d'affirmer les rapports de *causalité* entre les variations de la densité mélanocytaire et l'éclaircissement polarisé de la peau de l'Axolotl.

Ce sont les recherches statistiques sur la localisation « histologique » des mélanocytes qui éclairent la signification morphogénétique de la courbe densitométrique « globale ».

b) — Évolution dorso-ventrale des localisations histologiques des mélanocytes cutanés (Axolotl clair)

Les quatre graphiques de la fig. 12 résument l'évolution dorso-ventrale de différents mélanocytes cutanés.

L'observation définit l'emplacement exact de 10.000 mélanocytes de l'Axolotl clair, repérés sur 110 coupes transversales sériées du tronc de l'animal. Le dénombrement englobe donc toutes les cellules pigmentaires, sans aucune exception. Il donne ainsi une image fidèle de l'organisation histologique du système pigmentaire cutané.

Le graphique de la densité mélanocytaire globale se dissocie en plusieurs graphiques partiels. Les tracés 1 et 2 correspondent respectivement aux mélanocytes sous-cutanés (1), et aux cellules mélaniques

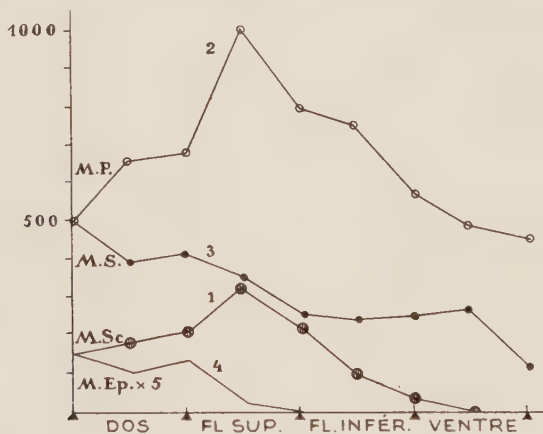


Fig. 12. — Variations « dorso-ventrales » de l'emplacement histologique des mélanocytes dans la peau de l'Axolotl clair.

MP = Mélanocytes dermiques profonds ; MS = Mélanocytes dermiques superficiels ; MSC = Mélanocytes sous-cutanés ; MEp = Mélanocytes intraépidermiques.

du derme profond (2). Le tracé (3) se rapporte aux mélanocytes dermiques superficiels, le graphique (4) résume, enfin, la densité des mélanocytes intraépidermiques aux divers niveaux de la livrée claire. (Les valeurs réelles du graphique 4 sont, en réalité, bien plus basses. Tous les chiffres ont été ici multipliés par 5 pour rendre la courbe plus « lisible ».)

Ce qu'il y a de plus frappant dans ce tableau, c'est l'évolution, en apparence, indépendante de tous les graphiques. Une *cause unique* — la polarisation chromatique de la livrée — provoque au *même endroit* des réactions franchement *contradictoires*.

Comparons, par exemple, l'édifice pigmentaire cutané au voisinage de la ligne médio-dorsale avec celui de la zone de passage aux flancs supérieurs (points définis par le premier et le second triangle de l'axe des abscisses, fig. 12). Dans la région *médio-dorsale*, les mélanocytes du derme superficiel et profond sont à égalité ; les mélanocytes sous-cutanés y sont *peu nombreux* ; on note la présence de mélanocytes dans *l'épiderme* de l'animal. *Tout différent* est le tableau à l'entrée des flancs de l'*Axolotl* clair. Ici, la peau est nettement *enrichie* en cellules mélaniques *profondes* : leurs courbes sont, toutes les deux, franchement ascendantes (graphiques 1 et 2). Les mélanocytes du derme superficiel se sont, par contre, manifestement *raréfiés*. Les cellules pigmentaires intraépithéliales sont excessivement rares.

L'*évolution antagoniste* des densités mélanocytiques superficielle et profonde est plus frappante encore si on se donne la peine d'étendre les dénombrements statistiques. La fig. 13 illustre, par exemple, les répercussions de la polarisation dorso-ventrale sur les localisations histologiques du mélanocyte dans un dénombrement qui embrasse 17.000 cellules pigmentaires. On voit nettement que l'augmentation des mélanocytes « profonds » (ceux du derme profond aussi bien que les mélanocytes sous-cutanés) s'accompagne d'une raréfaction *tout aussi intense* des cellules pigmentaires superficielles (derme superficiel et épiderme).

Poursuivons la lecture des graphiques. Nous approchons du niveau « critique » (marqué par le fléchissement brusque de la première courbe mélanocytaire, p. 39, fig. 11). La densité pigmentaire « *profonde* » continue à *s'accroître* — l'accroissement est même très intense — les mélanocytes superficiels, eux, se raréfient toujours ! Puis brusquement, l'ascension de la courbe MP *se brise*, et nous assistons à une *chute vertigineuse* de toutes les valeurs ! L'allure décroissante de la courbe des mélanocytes profonds est des plus caractéristiques. Le système mélanique superficiel se *stabilise*, par contre, au niveau des flancs inférieurs : ce n'est qu'au voisinage de la ligne médio-

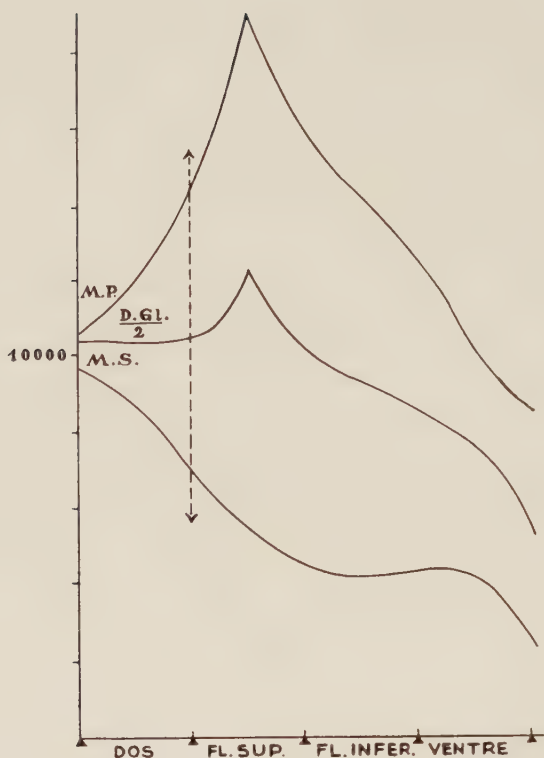


Fig. 13. — Evolution autonome des courbes de la densité pigmentaire « superficielle » et « profonde » chez l'*Axolotl* clair.

MP = Densité des mélanocytes profonds (mél. dermiques profonds + mél. sous-cutanés) ; MS = Densité des mélanocytes superficiels (mél. dermiques superficiels + mél. épidermiques) ; $DGl/2$ = Densité mélanocytaire globale dont les valeurs sont réduites de moitié. Le pointillé vertical délimite la zone de « vicariance » pigmentaire parfaite (voir p. 46).

ventrale que le nombre des cellules pigmentaires superficielles s'abaisse de nouveau.

Ainsi donc, chacune des quatre zones chromatiques de la livrée de l'*Axolotl* clair se caractérise par une architecture mélanocytaire spéciale.

Au niveau du dos, la mélanisation superficielle est relativement accusée.

Aux flancs supérieurs, l'augmentation intense des mélanocytes profonds s'accompagne d'une raréfaction des mélanocytes dermiques superficiels, de la disparition définitive des mélanocytes intraépithéliaux.

Aux *flancs inférieurs*, le tableau change de nouveau : les mélanocytes profonds se raréfient, les mélanocytes superficiels se stabilisent à un niveau assez bas.

Au *ventre*, enfin, nous assistons à la raréfaction générale de *tous* les mélanocytes cutanés.

La simplicité de notre premier graphique, celui de la densité pigmentaire « globale », n'est qu'une apparence : en réalité, nous nous trouvons en présence de quatre graphiques évoluant chacun d'une façon différente. Les variations étant, par endroits, nettement antagonistes, ces particularités se neutralisent dans le graphique global. Ce sont donc ces courbes nouvelles qu'il s'agit d'interpréter ; c'est leur déterminisme qui nous révélera les raisons d'être de la différenciation si complexe de la livrée de l'*Axolotl* clair.

RAPPORTS ENTRE LA POLARISATION CHROMATIQUE (PHOTOMÉTRIE)
ET L'ARCHITECTONIQUE PIGMENTAIRE DE LA LIVRÉE CLAIRE
(COURBES DENSITOMÉTRIQUES)

Les recherches statistiques nous mettent en présence d'un fait curieux : la mélanisation cutanée s'accroît paradoxalement du dos aux flancs de l'animal (partie ascendante de la courbe CC — fig. 11). Cela est singulier pour deux raisons : Tout d'abord, cette mélanisation semble s'intercaler dans l'évolution régulièrement décroissante de la pigmentation du dos au ventre. Elle est, d'autre part, nettement opposée à la polarisation chromatique générale de la livrée (graphique de la fig. 8), qui, elle, ne présente pas le moindre reflet de cette « hyper-

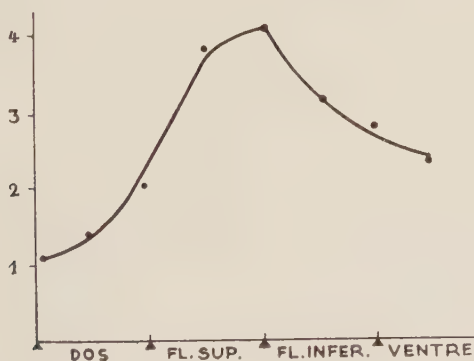


Fig. 14. — Coefficients de la densité mélanocytaire profonde aux différents niveaux de la livrée chez l'*Axolotl* clair.

mélanisation transitoire». Ce sont les graphiques partiels de la fig. 12 qui éclaireissent le mystère. Ils nous montrent ceci : l'une des répercussions les *plus précoces* de la polarisation chromatique est le déplacement de la densité pigmentaire *vers les couches les plus profondes de la peau*. Les mélanocytes superficiels se raréfient, mais c'est la densité pigmentaire profonde qui augmente. Le graphique 14, mieux que toute description, précise ce processus. Cette nouvelle courbe établit le rapport de valeurs MP/MS (rapport entre la densité mélanocytaire « profonde » et « superficielle », c'est-à-dire le « coefficient de la densité pigmentaire profonde ») aux différents niveaux de la livrée claire. Avec une régularité frappante *l'importance relative* des mélanocytes profonds s'accroît du dos aux flancs de la livrée claire ¹⁾.

Or, les mélanocytes profonds sont bien *moins apparents* que les cellules pigmentaires très superficielles. Bien que plus riches en mélanocytes, les flancs supérieurs nous apparaissent moins « pigmentés » que la peau dorsale. Cette explication est si exacte que l'association



Fig. 15. — Pour l'explication, voir le texte.

¹⁾ A partir du point « critique », la courbe baisse de nouveau. Il ne s'agit cependant pas d'une multiplication « paradoxale » de mélanocytes superficiels ; ce sont les mélanocytes profonds qui se raréfient à leur tour.

de la courbe densimétrique «globale» DG (courbe moyenne de tous les graphiques de la fig. 11) au graphique des coefficients de la densité mélanocytaire *superficielle* D. S. donne un graphique nouveau (Pol. stat., fig. 15) qui s'accorde parfaitement avec la courbe photométrique expérimentale (P. phot.).

Des recherches statistiques nous apportent donc une certitude: la polarisation générale de la livrée claire de l'*Axolotl* s'explique par une modification progressive de l'architecture mélanocytaire de la peau de l'animal vers les régions ventrales de la livrée.

Interprétation morphogénétique des localisations pigmentaires

Quel sens morphogénétique faut-il attacher à ces graphiques?

Malgré la grande simplicité de tous nos graphiques, leur interprétation n'est pas très facile. L'allure régulièrement régressive du graphique photométrique suggère l'idée de *l'inhibition croissante de la morphogénèse pigmentaire* vers les régions ventrales de l'animal.

Cette hypothèse s'applique bien au cas des mélanocytes *superficiels*; elle explique aussi la raréfaction de *tous* les mélanocytes à partir des flancs supérieurs. Elle est cependant nettement contredite par *l'accroissement intense* de la *densité mélanocytaire profonde* dans la moitié supérieure de la livrée claire.

Pour que l'hypothèse de l'inhibition fonctionnelle progressive des mélanocytes soit exacte, il faut prouver que la condensation paradoxale de cellules pigmentaires dans le derme profond n'est *qu'une* des manifestations, la plus *précoce* d'ailleurs, de l'inhibition mélanocytaire polarisée.

Analysons les faits.

Comme nous le montre la figure 13, l'augmentation de la densité mélanocytaire profonde s'accompagne d'une raréfaction *simultanée* des mélanocytes superficiels. Or, ce qu'il y a de plus frappant, c'est le caractère *rigoureusement compensateur* de ces deux processus antagonistes. La densité mélanocytaire *globale* est *invariable* dans toute l'étendue de la zone dorsale. Faudrait-il admettre que la polarisation déclenche dans la peau deux réactions simultanées diamétralement opposées — une *multiplication* de mélanocytes profonds, une *inhibition fonctionnelle* des mélanocytes superficiels (ralentissement de la prolifération cellulaire!)? Cette hypothèse, physiologiquement peu vraisemblable, est superflue! Une autre conception, celle-ci *très simple*, explique les faits. Elle admet que l'augmentation de la densité pig-

mentaire profonde se fait *aux dépens de mélanocytes superficiels*. Les cellules pigmentaires superficielles se comportent vis-à-vis de mélanocytes profonds comme deux systèmes *vicariants*. Le nombre total de cellules pigmentaires *étant fixe*, l'enrichissement d'un système ne peut se faire qu'*au détriment de l'autre*.

L'origine même de réactions de vicariance, son association intime avec les phénomènes inhibiteurs, peut être conçue de la façon suivante.

Comme nous le verrons ultérieurement, le mélanocyte cutané de l'*Axolotl* est une cellule *migratrice*. Dans ses déplacements, elle tend à se rapprocher constamment de l'épiderme. L'inhibition fonctionnelle du système mélanique *empêche* tout d'abord cette migration. N'arrivant plus à la surface, les mélanocytes s'accumulent dans le derme profond, et cette condensation est d'autant plus intense que l'inhibition est elle-même plus marquée. De là, vient la vicariance ! Le ralentissement progressif de l'activité mélanocytaire finit cependant par retentir aussi sur le pouvoir proliférateur. A partir de ce moment, les réactions de vicariance sont naturellement remplacées par une raréfaction générale et croissante de toutes les cellules pigmentaires cutanées.

L'analyse de toutes les courbes pigmentaires nous ramène ainsi à une conclusion qui est d'une importance capitale, puisqu'elle aura des répercussions profondes sur toute la doctrine pigmentaire. Cette conclusion nous la résumerons par l'énoncé suivant: *la polarisation dorso-ventrale de la livrée de l'Axolotl peut être ramenée à l'accroissement de l'inhibition mélanocytaire dans la direction ventrale*.

Organisation microscopique du dessin mélanique aux différents niveaux de la livrée claire

Après avoir examiné l'organisation générale de la livrée chez l'*Axolotl* clair, passons à l'étude du *dessin mélanique* proprement dit.

L'étude structurale statistique du dessin nous donne une série de graphiques nouveaux. Ils sont groupés dans les figures 16 et 17.

Chacun des chiffres de ces graphiques représente la moyenne de plusieurs déterminations; chacune d'elles définissant le nombre de mélanocytes, par champ microscopique au grossissement de $120\times$. Chaque détermination est faite *au centre* d'une tache ou bien en pleine teinte fondamentale claire.

Structure des taches

a) — CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES

Les taches sont sensiblement *plus riches* en mélanocytes que la teinte fondamentale. La densité pigmentaire *moyenne* des taches se traduit par 117 mélanocytes par champ microscopique. Au niveau

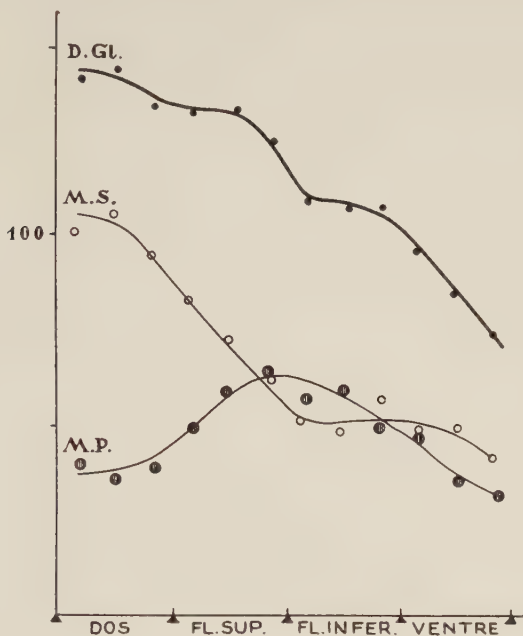


Fig. 16. — Architectonique mélanocytaire de taches mélaniques aux différents niveaux de la livrée claire (évolution dorso-ventrale des localisations pigmentaires).

MS = Mélano-cytes superficiels ; MP = Mélano-cytes profonds ; DGL = Densité mélanocytaire globale.

de l'intertache, la même densité n'est que de 68 ! Cette caractéristique est générale : quel que soit le point examiné, la densité pigmentaire d'une tache dépassera toujours celle de la teinte fondamentale voisine ! (La courbe des taches TT (fig. 16) évolue constamment au-dessus du graphique des intertaches II (fig. 17).

La seconde caractéristique des taches, c'est la *prédominance* très nette des *mélano-cytes superficiels*. La densité moyenne de cellules pigmentaires superficielles est de 68, tandis que la densité des mélanocytes profonds atteint à peine 50. Le rapport des densités « superficielle » et « profonde » est de 1,4.

b) — ÉVOLUTION DORSO-VENTRALE DE LA STRUCTURE DES TACHES

La structure des taches est profondément influencée par la polarisation générale de la livrée. La densité pigmentaire globale est décroissante d'un bout à l'autre du graphique. Relativement lente au début, la dépigmentation des taches s'accroît à partir de la zone chromatique « critique » (p. 39). L'ampleur du dénivèlement est considérable : de l'indice 140 du dos, nous passons au chiffre de 65 à la ligne médio-ventrale. Le dénivèlement est de 75 unités !

Les courbes densimétriques partielles révèlent des réactions de vicariance très violentes : la tache s'appauvrit constamment en mélanocytes superficiels ; les mélanocytes s'accumulent, par contre, dans le derme profond. A partir des flancs, la densité pigmentaire profonde décroît régulièrement, tandis que la densité mélanocytaire superficielle arrive à se stabiliser. La vicariance pigmentaire tend à *supprimer* la caractéristique essentielle de la tache — sa richesse en mélanocytes superficiels. L'indice MS/MP, qui, au niveau de la tache dorsale, était égal à 5, tombe à 1 dans les taches de la moitié inférieure de la livrée.

Structure de la teinte fondamentale

a) — CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES

Par son organisation générale, la teinte fondamentale claire est l'*antipode* de la tache mélanique. L'intertache est, en effet, caractérisée par une densité pigmentaire *basse* (son indice moyen est de 68), par la prédominance frappante des mélanocytes *profonds* !

L'indice *moyen* des mélanocytes superficiels n'est que de 26 (il est donc 2,5 fois plus faible que celui des taches). L'indice *moyen* des mélanocytes profonds est cependant égal à 46. Le rapport MS/MP qui était de 1,4, dans les taches, tombe à 0,56, dans l'intertache claire.

b) — ÉVOLUTION DORSO-VENTRALE DE LA STRUCTURE DES INTERTACHES (fig. 17)

La polarisation chromatique influence profondément l'organisation microscopique de la teinte fondamentale claire. L'éclaircissement polarisé de la peau déclenche une raréfaction mélanocytaire générale,

mais cette réaction morphogénétique a un caractère très spécial. A l'encontre de ce qui se passait dans les taches (où la densité pigmentaire était stable dans la moitié *supérieure* de la livrée), la baisse de la densité pigmentaire est ici *très précoce*, elle est *d'emblée* très intense. Déjà au niveau du dos, le nombre de cellules pigmentaires se réduit d'un tiers. Après avoir subi une seconde chute au niveau « critique » (p. 39), la densité pigmentaire se stabilise très nettement (dans les taches, cette courbe était par contre régulièrement décroissante).

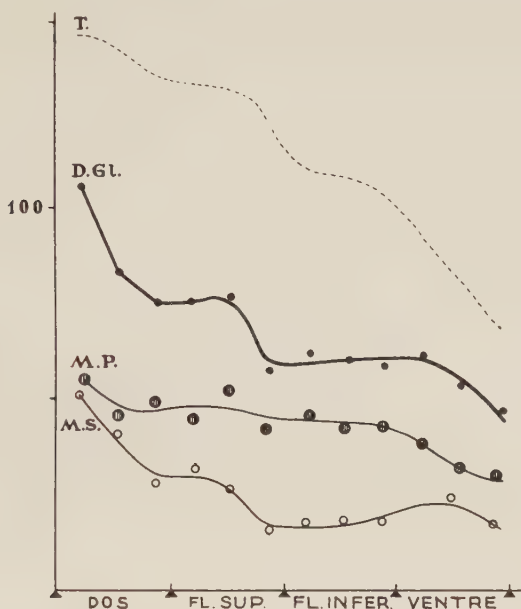


Fig. 17. — Architectonique mélanocytaire de la teinte fondamentale claire aux différents niveaux de la livrée chez l'*Axolotl* clair. — (Évolution dorso-ventrale des localisations pigmentaires.)

DGI = Densité mélanocytaire globale de l'intertache ; MP = Mélancocytes dermiques profonds ; MS = Mélancocytes dermiques superficiels ; T = Densité mélanocytaire globale de la tache foncée.

Les courbes densimétriques *partielles* (MP et MS de la fig. 17) de la teinte fondamentale diffèrent profondément des graphiques correspondants des taches (comparer les fig. 16 et 17).

Les réactions de vicariance, si caractéristiques d'une tache, font ici *complètement défaut*. Bien qu'une intertache s'appauvrisse rapidement en mélanocytes superficiels, cette raréfaction n'est point compensée : les mélanocytes profonds n'augmentent guère en nombre !

Comparons maintenant les courbes de la densité « profonde ». La différence est frappante ! Dans l'intertache, le graphique est remarquablement *stable*, tandis que, dans la tache, le même graphique était excessivement dynamique (courbe en « cloche » de la fig. 16).

Seule la courbe des mélanocytes superficiels évolue d'une façon identique à celle des taches. D'abord décroissante, elle se stabilise à partir des flancs inférieurs.

La troisième caractéristique des intertaches, c'est la *domination* constante des mélanocytes *profonds*. Déjà manifeste dans l'intertache dorsale — pourtant riche encore en pigment — elle se maintient par la suite sur toute l'étendue de la bande cutanée dorso-ventrale.

Résumé des faits essentiels concernant la structure microscopique du dessin mélanique de l'axolotl clair

Les taches mélaniques sont caractérisées :

- a) par une *densité pigmentaire élevée*,
- b) par une *prédominance* très nette des mélanocytes *superficiels*.
- c) Cette structure fondamentale est profondément influencée par la polarisation dorso-ventrale. L'éclaircissement progressif de toute la livrée vers le ventre se traduit au niveau des taches :

1. par une diminution, lente d'abord, rapide ensuite, de la densité pigmentaire globale,

2. par une raréfaction particulièrement intense des mélanocytes superficiels,

3. par les réactions de vicariance pigmentaire (l'enrichissement mélanocytaire du derme profond aux dépens de la dépigmentation manifeste des assises superficielles de la tache),

4. par une raréfaction synergique des mélanocytes superficiels et profonds dans les régions inférieures de la livrée.

La teinte fondamentale claire est caractérisée :

- a) par une densité pigmentaire faible,
- b) par l'extrême raréfaction des mélanocytes superficiels,
- c) par la prédominance quantitative des mélanocytes profonds.
- d) La polarisation dorso-ventrale modifie profondément cette structure fondamentale :

1. la densité mélanocytaire superficielle, encore sensible à la ligne médio-dorsale, s'abaisse d'une façon aussi précoce qu'intense,
2. la densité mélanocytaire profonde, pourtant plus élevée que celle des taches, n'est pourtant pas influencée par l'éclaircissement polarisé des téguments,
3. on ne constate, au niveau de la teinte fondamentale, aucune réaction de vicariance.

Organisation microscopique de la livrée et le dessin apparent de l'*Axolotl* clair

La topographie mélanocytaire nous apporte des renseignements précieux sur le déterminisme morphologique de la livrée chromatique de l'*Axolotl*.

Les statistiques mélanocytiques nous montrent que le dessin de l'animal clair est fonction de deux facteurs : de *la densité locale* du tissu mélanique (a), de *l'emplacement histologique* de la cellule chromatique (b). La peau est d'autant plus foncée que le tissu mélanique est plus riche en cellules, que la localisation de ces dernières est plus superficielle. Cette simple constatation explique toute la complexité d'une livrée claire bien différenciée.

Examinons successivement les quatre régions chromatiques de la livrée claire.

Dos

Affrontons les caractéristiques photométriques avec les caractéristiques structurales.

PHOTOMÉTRIE

Taches très foncées (indice : 90-98) ; intertache : en éclaircissement progressif vers les flancs de l'animal (indices : 32—20).

Caractéristique structurale : taches — densité pigmentaire élevée, mélanocytes en majorité *superficiels*. Les taches sont donc *très foncées*. Intertaches — densité mélanocytaire basse ; la teinte fondamentale est claire. Cet éclaircissement est d'ailleurs appuyé par la rareté des mélanocytes superficiels. C'est en se raréfiant dans la direction ventrale qu'ils reproduisent l'éclaircissement polarisé de la teinte fondamentale.

Les variations locales de la densité et de la localisation des mélanocytes déterminent naturellement tout aussi bien la *différenciation progressive du dessin* dorsal : à la pigmentation superficielle à peu près stable des taches, répond une raréfaction intense et croissante de mélanocytes superficiels de la teinte fondamentale.

L'accentuation du dessin est d'ailleurs favorisée par une autre réaction : au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la ligne médio-dorsale, la délimitation des territoires à pigmentation relativement dense s'améliore constamment. Dorsalement, le passage de la tache à la teinte fondamentale est encore graduel. Vers les flancs, la teinte fondamentale s'appauvrit en mélanocytes, mais ceux-ci semblent se condenser à la *périphérie* de la tache foncée. Déjà bien pigmentée au centre (les indices pigmentaires des taches indiquent précisément le nombre de cellules pigmentaires au point le plus mélanisé de la tache), en accentuant sa densité pigmentaire *périphérique*, la tache ne fait que homogénéiser sa structure ; l'indice pigmentaire caractéristique ne sera point modifié. Avec l'accentuation du contraste « tache + intertache », s'accroît ainsi la densité pigmentaire de la tache entière. C'est pour cela que les indices photométriques de la tache dorsale passent de 90 à 98.

Flancs supérieurs

CARACTÉRISTIQUES PHOTOMÉTRIQUES

Assombrissement de la teinte fondamentale, atténuation marquée du dessin. Cette région cutanée représente, chez l'Axolotl clair, un « paradoxe » chromatique — la polarisation, au lieu d'accentuer d'avantage le dessin (livrées moyenne et foncée), l'atténue d'une façon caractéristique.

Caractéristiques structurales.

Comme nous le montre l'analyse statistique, l'atténuation du dessin est due au déplacement de la pigmentation dans la profondeur du derme (vicariance !) ; le *dessin persiste*, mais il est devenu *interne* ! Son existence est révélée par la carte mélanocytaire (fig. 18). On voit se dessiner, au niveau des flancs supérieurs, une série de taches très régulières, parfaitement délimitées par la teinte fondamentale oligomélanique. Le passage du dos aux flancs, loin de vouloir effacer le dessin, contribue, par contre, à sa *meilleure différenciation*. Les tendances morphogénétiques annoncées au niveau du dos (éclaircissement polarisé — différenciation du dessin) s'affirment donc, avec plus de rigueur encore, au niveau des flancs supérieurs.

Nous pouvons donc dire que l'assombrissement chromatique des flancs supérieurs n'est paradoxal qu'en apparence : du point de vue morphogénétique, les flancs supérieurs ne font que suivre l'évolution structurale annoncée dans les régions dorsales de la livrée. (Il faut pourtant expliquer la teinte sombre des flancs supérieurs. Il s'agit probablement d'un effet chromatique produit par un tapis mélanique profond visible à travers le derme superficiel appauvri en pigment.)

Flancs inférieurs

PHOTOMÉTRIE

Eclaircissement de la peau accompagnée d'une redifférenciation de la moucheture pigmentaire.

Caractéristiques structurales.

L'examen des courbes pigmentaires explique cette évolution morphologique. Au niveau des taches, la densité pigmentaire superficielle

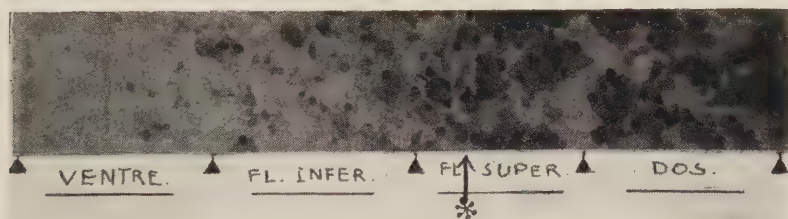


Fig. 18. — *Relevé topographique des variations locales de la densité mélanocytaire globale le long d'une bande cutanée dorso-ventrale. Axolotl clair.*

La teinte la plus foncée correspond à une densité mélanocytaire supérieure à 9 cellules pigmentaires au centimètre carré (gross. : $50 \times$). Les gradations suivantes correspondent aux densités de 6—9, 3—6 et 0—3 cellules par unité de surface. L'astérisque situe le niveau de l'accentuation subite de la mélano-constriction cutanée.

La carte mélanocytaire montre la persistance des taches au niveau des flancs supérieurs chez l'Axolotl clair jeune aussi bien que leur réduction rapide à partir de l'installation du régime mélano-constricteur cutané.

est stabilisée. Le « tapis mélanique » profond de la tache, lui, se résorbe graduellement. La teinte fondamentale, qui est ici fortement oligomélanique (sa densité pigmentaire « superficielle » n'est-elle pas très basse?), se trouve donc démasquée. Résultat : les taches mélaniques, bien que éclaircies, apparaissent de nouveau !

La « carte mélanocytyque » nous montre d'ailleurs un rapetissement croissant des taches dans la direction ventrale : *l'étendue* de chaque foyer pigmentaire se restreint progressivement. C'est là l'une des causes immédiates de la réduction des taches au niveau des flancs inférieurs (fig. 18).

Les statistiques mélanocytyques nous montrent que l'évolution complexe du dessin, chez un Axolotl clair, repose sur des variations systématiques de la densité et de la topographie mélanocytyques des téguments.

Interprétation morphogénétique de l'architectonique mélanocytyque du dessin chez l'Axolotl clair

Nous savons déjà *comment* la polarisation chromatique modifie le dessin cutané. Ce que nous ignorons cependant, ce sont les *causes* mêmes des remaniements profonds de l'architectonique mélanocytyque dans la direction ventrale de la livrée ¹⁾.

Avec la polarisation dorso-ventrale, nous affrontons un mécanisme morphogène *fondamental*. Commune à toutes les livrées, elle est indépendante du dessin pigmentaire. Chez tous les Vertébrés, la polarisation se manifeste par l'appauvrissement pigmentaire de la peau dans la direction ventrale (pour autant qu'il s'agisse de la mélanine) (MURISIER, 1920-21 ; VILTER, 1935-37). La polarisation *générale* du système mélanique cutané semble donc reposer sur l'inhibition fonctionnelle croissante des cellules pigmentaires. Les réactions de vicariance (p. 000), si caractéristiques de l'Axolotl clair, peuvent, elles aussi, être absolument *indépendantes* de tout dessin cutané — on les constate chaque fois qu'une *inhibition fonctionnelle* trouble le libre développement du système mélanique cutané (VILTER, 1933, 1935, 1937). La polarisation chromatique de la livrée de l'Axolotl

¹⁾ Ces remaniements sont réels. Les graphiques densimétriques partiels nous en donnent la certitude.

La polarisation *générale* de la livrée (courbes de la fig. 11) se traduit par une baisse graduelle de la densité pigmentaire, par une diminution de plus en plus nette des mélanocytes profonds. Admettons un instant que la structure des taches, celle de la teinte fondamentale, elles aussi, *sont immuables dans toute l'étendue* de la livrée. Le remplacement progressif de taches foncées (mélanisation forte, essentiellement superficielle) par l'intertache claire (oligomélanie, rareté des mélanocytes superficiels) aboutirait au *même tableau évolutif* ! Le grand mérite de nos courbes densimétriques partielles est de prouver la *réalité* des transformations profondes de la structure du dessin, transformations déclenchées par la polarisation générale de la livrée.

doit être, elle aussi, provoquée par l'accentuation progressive de l'inhibition mélanocytaire vers les régions cutanées ventrales.

Quel serait dans ces conditions le déterminisme morphogénétique du *dessin mélanique*? Serait-il entièrement indépendant du mécanisme générateur de la polarisation pigmentaire de la peau?

L'architectonique pigmentaire nous montre que, chez l'*Axolotl*, le dessin forme avec la polarisation un enchevêtrement indescriptible. L'influence modulatrice de la polarisation — et nous avons vu à quel point elle peut être nuancée — serait-elle due à la *régulation mélanoinhibitrice* du dessin cutané lui-même?

Examinons attentivement cette éventualité.

Reprenons pour cela notre hypothèse fondamentale — celle de l'inhibition fonctionnelle des mélanocytes. Le premier effet, c'est le ralentissement de leur activité migratrice (vicariance). La seconde réaction, c'est le ralentissement graduel de la prolifération cellulaire (raréfaction polarisée du système mélanocytaire cutané) (p. 46).

Appliquons cette hypothèse à la morphogénèse du dessin cutané. Le dessin est manifestement dû à l'éclaircissement cutané *localisé*. Les différences structurales des taches foncées et des intertaches claires s'expliquent-elles, d'une façon satisfaisante, par l'hypothèse des *variations locales* de l'inhibition mélanogène?

Examinons les faits.

1. La densité pigmentaire des *taches* (et il s'agit d'une densité *moyenne* (!), donc indépendante de la polarisation fondamentale) est bien plus *élevée* que celle des intertaches. Il semble donc bien y avoir au niveau de la teinte fondamentale claire une certaine inhibition fonctionnelle des mélanocytes.

2. Les mélanocytes, particulièrement nombreux dans les taches, sont en majorité *très superficiels*. Dans l'intertache, ils sont, par contre, *refoulés dans la profondeur du derme* cutané. (Là aussi, il s'agit de chiffres *moyens* qui éliminent avec certitude l'influence perturbatrice de la polarisation générale de la livrée.) La migration « centrifuge » des mélanocytes, entravée dans l'intertache, serait encore possible au niveau de la tache foncée.

3. La polarisation dorso-ventrale relie cependant ces deux architectoniques mélanocytiques pourtant si différentes. L'inhibition, en s'accroissant dans la direction ventrale, ramène l'organisation d'une tache foncée à celle de l'intertache claire : la structure microscopique d'une tache *ventrale* ne rappelle-t-elle pas étrangement l'architectonique cellulaire d'une intertache *dorsale*? Dans les deux cas, l'abaissement intense de la densité mélanocytaire globale s'accompagne

d'une raréfaction des mélanocytes superficiels. Ce rapprochement n'est possible qu'à une seule condition : *la différenciation du dessin mélanique repose sur le même mécanisme morphogène que la polarisation dorso-ventrale, sur l'inhibition fonctionnelle du mélanocyte cutané.* La faible intensité de cette inhibition permet la constitution d'une tache foncée. L'accentuation polarisée de cette *même inhibition* ramène la structure de la tache à celle d'une intertache *relativement* peu inhibée.

L'organisation *générale* du dessin semble donc justifier l'hypothèse de l'inhibition mélanocytaire localisée. S'appliquerait-elle tout aussi facilement à l'interprétation des structures histologiques *réelles* de la livrée de l'Axolotl? Saurait-elle expliquer les variations locales de l'architectonique mélanocytaire? C'est ce que nous allons voir en étudiant :

L'application de l'hypothèse de l'inhibition mélanogène à l'évolution dorso-ventrale du dessin.

En examinant nos courbes mélanocytiques, nous nous heurtons d'emblée à certaines difficultés. Nous constatons, par exemple, l'extrême sensibilité de tous les mélanocytes *superficiels* à l'inhibition polarisée. Nous avons, d'autre part, eu l'occasion de signaler, en y insistant, l'extrême précocité des réactions de vicariance. Et, là aussi, nous ne comprenons pas pourquoi l'inhibition empêche *précisément* l'arrivée des mélanocytes à la surface de la peau.

Pour résoudre ces difficultés, il nous faudra préciser l'hypothèse de l'inhibition pigmentaire.

Toutes les courbes densimétriques nous révèlent le même fait : les mélanocytes les plus sensibles à la polarisation sont ceux-mêmes qui se trouvent au niveau du réseau capillaire sous-épithélial. Cela laisse supposer que c'est précisément dans le derme cutané le plus superficiel que se localisent les mécanismes inhibiteurs puissants. Grâce à cette topographie privilégiée la moindre accentuation de l'inhibition entravera aussitôt l'ascension des cellules pigmentaires profondes ; ce ralentissement de la migration sera naturellement d'autant plus marqué que l'inhibition aura été, elle-même, plus forte, d'où l'accumulation croissante des mélanocytes dans le derme profond. En s'accroissant, l'inhibition atteindra enfin le pouvoir proliférateur des mélanocytes profonds, et c'est à partir de ce moment que la densité pigmentaire tout entière regressera très rapidement.

La localisation *superficielle* des mécanismes inhibiteurs est d'ailleurs suggérée par la structure même de la peau. L'inhibition qui affecte si profondément l'état fonctionnel du mélanocyte exige l'intervention des *régulateurs puissants*. Or, seul le derme superficiel possède, grâce

à son organisation anatomique particulière, les éléments nécessaires à une telle régulation morphogène : c'est le siège d'un *réseau capillaire* excessivement développé, c'est aussi la région la plus richement innervée de la peau de l'Axolotl.

Ceci dit, passons maintenant à l'interprétation morphogénétique de toutes les courbes densimétriques du dessin pigmentaire. Nous allons voir que l'hypothèse des variations locales de l'inhibition « justifie » chacun de nos graphiques !

Taches (fig. 16)

Dos

Au voisinage de la ligne médio-dorsale, l'activité du mélanocyte n'est pas entravée ; la courbe des mélanocytes superficiels est donc très haute. Bien qu'il s'agisse d'une zone à mélanisation active, *peu* de mélanocytes se trouvent au niveau du derme profond. Ils se sont tous déplacés vers le plan capillaire superficiel. L'inhibition débute cependant, et c'est à l'approche des flancs de l'animal qu'on voit s'ébaucher les premières réactions cellulaires. Elles apparaissent *tout d'abord* au niveau du derme superficiel. C'est ici qu'on constate une raréfaction mélanocytaire sensible : leur nombre par champ microscopique passe de 106 à 95. Comme il s'agit de cellules siégeant au lieu même de l'inhibition, celle-ci enraye aussitôt leur multiplication. Cette raréfaction *initiale* de mélanocytes superficiels n'est pas encore compensée par un accroissement correspondant de la densité pigmentaire profonde.

FLANCS SUPÉRIEURS

C'est à ce niveau que débute la vicariance pigmentaire. Ici, la raréfaction des mélanocytes superficiels sera nettement *compensée* par l'accroissement de la densité pigmentaire profonde ! Le niveau de la densité pigmentaire *globale* reste, en effet, stable dans cette région de la courbe (fig. 16). L'inhibition ralentit donc progressivement l'ascension des mélanocytes profonds en provoquant ainsi leur accumulation dans les assises plus profondes de la peau de l'Axolotl. Telle est l'explication la plus plausible de l'évolution « contradictoire » des graphiques MP et MS de la fig. 16.

ZONE CRITIQUE ET LES FLANCS INFÉRIEURS

L'accentuation progressive de l'inhibition (polarisation!) finit, cependant, par atteindre les mélanocytes profonds pourtant bien éloignés du derme superficiel. (L'inhibition, en s'amplifiant, déterminerait une *diffusion* progressive des influx frénateurs vers les plans cutanés profonds ! — p. 46). Elle atteint alors l'activité prolifératrice de ces cellules pigmentaires, et c'est à partir de ce moment *critique* que la courbe MP subit l'inversion brusque si caractéristique : les mélanocytes profonds ont commencé à se raréfier !

L'inflexion subite de la courbe MP paraît donc marquer une accentuation brusque des influences inhibitrices à partir de la zone « critique ». L'analyse purement *physiologique* du dessin nous montrera ultérieurement que cette supposition est rigoureusement conforme à la réalité !

(Les causes de la stabilisation de la densité « superficielle » des taches sont plus complexes. Nous les analyserons dans l'un des chapitres ultérieurs.)

Teinte fondamentale

Le trait essentiel de l'intertache c'est la haute valeur de l'inhibition mélanogène. A l'exception de son point « médio-dorsal », tout le graphique IT évolue à un niveau sensiblement plus bas que celui des taches TT. (La densité globale des intertaches entre le dos et les flancs, par exemple, n'est pas plus élevée que celle des taches ventrales les plus inhibées.) Cette inhibition élevée se répercute sur la structure de l'intertache de la façon la plus caractéristique. Déjà au voisinage de la ligne médio-dorsale, l'ampleur de l'inhibition est telle que la densité des mélanocytes superficiels tombe *au-dessous* de celle des cellules pigmentaires profondes. Un tel tableau, nous ne le rencontrerons qu'au niveau des taches soumises à une inhibition mélanocytaire assez forte (flancs supérieurs, par exemple).

Déjà fortement inhibé à son point de départ (dos), le système mélanocytaire des intertaches n'aura plus la même « compressibilité » fonctionnelle que le système pigmentaire des taches. La majorité des cellules pigmentaires aura déjà atteint l'état de moindre activité — le niveau de la « vie résiduelle ». Cela est particulièrement vrai pour les mélanocytes profonds : ils évoluent constamment à un niveau qui est précisément celui des mélanocytes profonds des taches *maximalement inhibées*.

Le pouvoir migrateur des mélanocytes profonds étant *d'emblée* réduit au stricte minimum, la raréfaction des mélanocytes superficiels ne s'accompagnera plus de réactions de vicariance (les courbes MS et MP de la fig. 17 amorcent, dès la ligne médio-dorsale, une descente *solidaire*). La limitation croissante du pouvoir proliférateur des cellules pigmentaires superficielles conduira à la raréfaction pigmentaire du derme capillaire de la peau. C'est la phase descendante du graphique MS. Nous reviendrons ultérieurement sur les raisons de la stabilisation de la courbe MS au niveau des flancs inférieurs et au ventre de l'animal.

Résumé de l'analyse morphogénétique de la livrée de l'Axolotl clair

L'analyse structurale du dessin chez l'Axolotl clair nous conduit à une conception morphogénétique assez cohérente. Celle-ci ramène *toute l'architectonique mélanique* de la livrée à un déterminisme unique. Cette hypothèse fondamentale, nous la formulerons ainsi :

1. — Le dessin de l'Axolotl clair est créé par les variations *locales* de l'inhibition mélanocytaire.

L'inhibition fonctionnelle de la cellule pigmentaire est *basse* au niveau de la tache foncée. Résultat : enrichissement local du système pigmentaire cutané, enrichissement particulièrement sensible au niveau du derme superficiel. L'inhibition fonctionnelle du mélanocyte est *élevée* au niveau de la teinte fondamentale claire. Résultat : forte réduction de la mélanogénèse locale, réduction particulièrement sensible au niveau du derme superficiel.

2. — La polarisation dorso-ventrale de la livrée est due au *même mécanisme inhibiteur*, mais, au lieu de variations locales, nous assistons à l'*accentuation générale* de l'inhibition mélanocytaire vers les régions ventrales du tronc.

3. — Les remaniements architectoniques si complexes du dessin dans le sens dorso-ventral s'expliquent par l'*interférence* des influences inhibitrices locales (point « 1 ») avec l'inhibition générale, qui, elle, est nettement polarisée (point « 2 ».)

L'analyse purement statistique de la livrée de l'Axolotl clair répond, d'une façon non équivoque, à la question posée au début de ce chapitre. Elle nous montre que l'éclaircissement de la livrée

de l'animal repose effectivement sur *l'existence d'un mécanisme morphogénétique différenciateur*. L'analyse statistique va plus loin encore, puisqu'elle précise la nature même de l'agent différenciateur qu'elle identifie avec *l'inhibition fonctionnelle de la cellule mélanique cutanée!*

Cette démonstration n'épuise cependant pas notre tâche. La morphogénèse de la livrée normale de l'Axolotl, avons nous affirmé, est une résultante de deux influences antagonistes, puisqu'au différenciateur chromatique s'oppose constamment le nivellateur chromatique de la livrée (p. 32). Nous allons donc montrer, en utilisant les mêmes méthodes d'investigation, que l'organisation intime de la livrée normale reflète également l'existence des régulateurs pigmentogènes nettement « nivellateurs »! C'est l'étude des livrées sombres, chromatiquement les plus nivelées (p. 31), qui nous fournit cette démonstration ultime.

Organisation microscopique du système mélanique chez l'Axolotl très foncé

Nous avons groupé tous les Axolotls en trois catégories: les animaux clairs, au dessin excessivement apparent; les individus de teinte moyenne, au dessin dorsal déjà effacé; les animaux très foncés, caractérisés par l'effacement presque total de tout dessin cutané. Nous avons analysé l'organisation de la livrée claire chromatiquement très « différenciée », nous allons maintenant aborder l'étude de son antipode, de la livrée sombre chromatiquement très « nivelée ».

L'uniformisation apparente de la livrée sombre repose sur un remaniement profond de tout l'édifice pigmentaire de l'animal. L'analyse statistique va nous montrer qu'en effet, la structure mélanique de la peau foncée n'a *rien de commun* avec l'organisation des livrées étudiées auparavant.

Caractéristiques générales

La peau de l'Axolotl foncé est caractérisée par une *mélanisation très prononcée*. Comparativement aux livrées claires, la densité mélanocytaire moyenne a presque *triplé*¹⁾.

¹⁾ Le chiffre concerne la peau d'un jeune Axolotl clair mélanisé par un séjour de deux mois sur un fond noir. La densité pigmentaire d'un animal très foncé, élevé en *permanence* sur fond noir serait probablement plus forte encore !

Plus singulière encore est la caractéristique « histologique » des mélanocytes. L'hyperpigmentation affecte *exclusivement* le derme superficiel. Ici la densité mélanocytaire moyenne atteint le chiffre considérable de 182 : il est donc *sept fois* plus fort que chez l'animal clair (chez lequel l'indice correspondant n'est que de 27). La densité mélanocytaire profonde se maintient, *malgré l'hyperpigmentation* manifeste, à un niveau assez bas : son indice est à peine plus élevé que celui de la livrée claire (67 chez l'animal foncé, contre 61 de l'Axolotl clair).

Le troisième trait distinctif de la livrée sombre, c'est la mélanisation excessive de l'épiderme. Pratiquement nulle chez l'animal clair, elle s'affirme chez l'Axolotl foncé de deux façons très différentes : a) — par le développement d'un système *mélanocytaire* fort important, b) — par une mélanisation intense des cellules « malpighiennes » de la peau de l'animal.

a) — La densité du système mélanocytaire épidermique est considérable. L'indice pigmentaire correspondant atteint une *moyenne* de 37.

b) — La pigmentation de cellules « banales » du revêtement cutané de l'Axolotl (par analogie avec les cellules analogues de la peau des Vertébrés supérieurs, nous les avons baptisées « malpighiennes ») est manifestement liée à la présence des mélanocytes intraépidermiques. Dans des conditions normales, la pigmentation malpighienne atteint de préférence les cellules épithéliales les plus superficielles où elle se manifeste par l'accumulation intracellulaire des grains et des amas mélaniques irréguliers (Vilt er, 1931).

Modifications dorso-ventrales de la pigmentation mélanique chez l'Axolotl foncé

Les caractéristiques *générales* de la livrée foncée sont donc bien particulières. Tout aussi singulières sont les courbes mélanocytiques de l'Axolotl sombre. Toutes, elles précisent *l'uniformisation* poussée de *l'ensemble* du système mélanique cutané de l'animal.

Le graphique de la densité pigmentaire globale (D. GL. fig. 19), régulièrement décroissant au niveau du dos, *se stabilise* sur toute l'étendue des flancs de l'animal. Ce n'est qu'à l'entrée de la livrée ventrale, que le graphique accuse brusquement une *chute* excessivement rapide de la densité mélanocytaire.

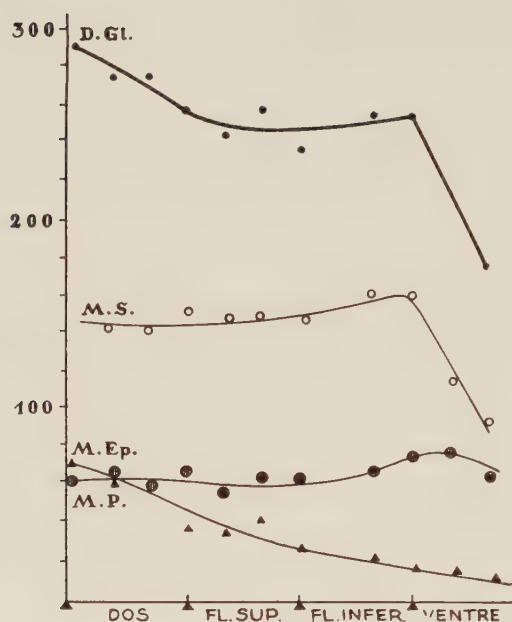


Fig. 19. — *Architectonique mélanocytaire de la livrée chez l'Axolotl foncé.* — (Evolution dorso-ventrale des localisations pigmentaires.)

DGI = Densité mélanocytaire globale ; MS = Mélancocytes dermiques superficiels ; MP = Mélancocytes dermiques profonds ; MEp = Mélancocytes intraépidermiques.

Plus frappante encore est l'étude des graphiques pigmentaires partiels :

1. — On constate tout d'abord que la prédominance de mélanocytes superficiels est un fait *tout à fait général* : nous la retrouvons à tous les niveaux de la bande dorso-ventrale — cela est vrai même pour la peau ventrale (courbe MS de la fig. 19).

2. — Le second trait caractéristique de la livrée foncée c'est *l'uniformisation rigoureuse* du système mélanocytaire du derme : de la ligne médio-dorsale jusqu'à la frontière même de la peau ventrale, la densité mélanocytaire du derme reste *absolument constante* (graphiques MP et MS). Ce tableau ne changera que dans la livrée ventrale : l'un de nos graphiques entrera brusquement en décroissance

rapide ; mais à l'encontre de ce qui s'est passé chez l'*Axolotl* clair, ce sont les mélanocytes *superficiels* qui font ici les frais de l'opération¹⁾.

3. — De toutes les courbes pigmentaires, seul le graphique de la pigmentation épidermique reste encore *régulièrement polarisé* (courbe M. Ep., fig. 19). La densité des mélanocytes épidermiques nous apparaît décroissante d'un bout à l'autre.

4. — Il en sera de même pour la pigmentation « malpighienne ». Excessivement accusée dans l'épiderme dorsal, elle décroît rapidement dans la direction ventrale. Déjà très atténuée au niveau des flancs inférieurs, elle est particulièrement faible dans l'épiderme ventral. La mélanisation malpighienne suit donc approximativement une courbe analogue à celle des mélanocytes intraépidermiques à cette différence près que le « coefficient de pente » doit être plus fort pour le pigment malpighien. Comme nous le verrons plus tard, la pigmentation malpighienne est fonction de deux facteurs : a) du nombre des mélanocytes intraépidermiques et b) de l'*aptitude* des cellules malpighiennes à la mélanisation, aptitude qui semble décroître rapidement dans la direction ventrale. (On constate, en effet, que l'épiderme des flancs inférieurs, *encore très riche* en mélanocytes intraépidermiques, est presque entièrement privé du pigment « malpighien ».)

Organisation microscopique du dessin chez l'*Axolotl* foncé

Nous nous contenterons ici de quelques chiffres. Suffisamment démonstratifs, ils préciseront toute l'étendue de l'*uniformisation* structurale de la livrée foncée.

Comparons, à titre d'exemple, les indices moyens des taches et des intertaches au niveau du dos.

Localisation	Cellules mélaniques			Total
	épiderme (1)	derme superficiel (2)	derme profond (3)	
Tache	62	154	65	281
Intertache . . .	59	140	47	246

¹⁾ Chez ces derniers, la chute ultime de la densité pigmentaire au niveau de la peau ventrale était due à la raréfaction des mélanocytes dermiques profonds! (p. 47).

Comme on le voit, la densité pigmentaire des taches est à *peine* supérieure à celle des intertaches voisines (4). Mais le nivellement est plus profond encore : les chiffres de la 2^e et 3^e colonne nous montrent que, dans les *deux* localisations, l'élément caractéristique, la cellule dominante, c'est le mélanocyte dermique *superficiel*. Or, dans une livrée claire, le trait fondamental de l'intertache était l'atténuation intense et sélective de la densité pigmentaire superficielle. Tout cela est disparu chez l'Axolotl foncé.

Notons enfin que les mélanocytes intraépithéliaux sont aussi nombreux dans l'intertache qu'ils le sont dans la tache dorsale. On peut donc affirmer que le dessin aussi bien que la polarisation subissent, chez l'Axolotl sombre, une « dédifférenciation » très poussée.

Organisation microscopique de la livrée foncée et aspect extérieur de l'animal (photométrie)

L'assombrissement considérable de la livrée foncée est manifestement lié à son hyperpigmentation intense. Mais l'augmentation de la densité pigmentaire globale n'en est pas la cause unique. Plus incisive encore, est l'influence chromatique d'une riche pigmentation superficielle. C'est la pigmentation épidermique (« malpighienne » aussi bien que purement « mélanocytaire ») qui est responsable de la teinte particulièrement sombre et opaque du dos et des flancs de l'animal. Ce sont aussi les accumulations des mélanocytes intra-épidermiques qui forment les petites taches foncées très superficielles du dos de l'Axolotl foncé (p. 22).

Mais le « nivellement » chromatique n'est point dû à la formation d'un écran pigmentaire superficiel. Les causes de la simplification étonnante de la livrée foncée sont plus profondes. L'assombrissement s'accompagne d'une *dédifférenciation* architectonique du dessin et de la polarisation dorso-ventrale. A l'exception du ventre, les structures mélaniques de la peau sont uniformes. Nous avons donc raison en affirmant, au début de notre travail, que l'assombrissement cutané de l'Axolotl est dû à l'intervention du facteur morphogène nivellateur (p. 32).

Interprétation morphogénétique des structures pigmentaires chez l'Axolotl foncé

C'est le ralentissement régional de l'activité pigmentaire qui fait naître le dessin et la polarisation chromatiques (Axolotl clair). Or, la livrée foncée hyperpigmentée est nettement nivelée — le dessin est presque

entièrement aboli, la différenciation dorso-ventrale est réduite au strict minimum. Une simplification structurale, si apparente dans toutes les courbes pigmentaires (fig. 19), viendrait-elle de la *levée de l'inhibition* mélanocytaire? (L'inhibition pigmentaire régionale n'est-elle pas la cause de la différenciation chromatique?) L'idée est simple et séduisante.

Elle est simple, puisque *toute* la morphogénèse mélanique (celle des livrées claires aussi bien que celle des robes pigmentaires foncées) est ramenée à un mécanisme *universel*, l'inhibition cellulaire.

Elle est séduisante, puisqu'elle explique de la façon la plus naturelle la dédifférenciation chromatique. *L'hyperpigmentation uniforme* de la peau foncée serait due à la suppression pure et simple de l'inhibition pigmentaire.

Nous constatons en réalité :

1. — Une *reprise générale de la mélanogénèse*, qui, chez l'animal clair, était manifestement entravée.

L'hyperpigmentation est, en effet, intense. Non seulement la den-

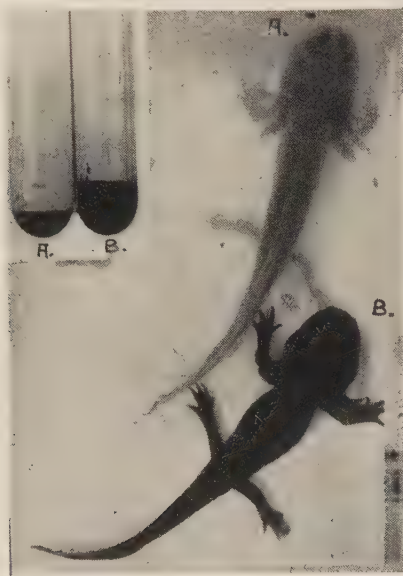


Fig. 20. — *Elaboration biochimique de la mélanine cutanée chez l'Axolotl clair et foncé.*

Les deux animaux de taille identique ont été élevés sur des fonds blanc, res. noir.

En haut et à gauche, la totalité de la mélanine tégumentaire de chaque animal. L'extraction a été exécutée par des méthodes exclusivement physiques.

sité du tissu pigmentaire est triplée (p. 60), la mélanogénèse *biochimique* (indice le plus objectif de l'activité cellulaire !) est elle aussi singulièrement amplifiée. Il suffit, pour en être convaincu, de comparer les quantités de mélanine élaborées par les Axolotls clair et foncé de la même taille (fig. 20) : la mélanogénèse est 5 fois plus intense chez l'animal foncé.

2. — Une *prédominance manifeste des mélanocytes dermiques superficiels*, et c'est là une caractéristique *générale* de toute la livrée foncée : nous la retrouvons au dos aussi bien que dans la peau ventrale, dans les taches aussi bien que dans la teinte fondamentale. Or, nous avons admis (p. 55) que l'augmentation de la densité mélanocytaire superficielle, au niveau de la tache foncée, était une conséquence de l'*affaiblissement local* de l'inhibition mélanogène. L'intensité, le caractère général de l'hyperpigmentation superficielle suggèrent donc l'idée de l'abolition totale des influences inhibitrices chez l'Axolotl foncé !

Cette hypothèse doit cependant être écartée, et voici pourquoi :

1° — Dans une livrée, même très foncée, la suppression de l'inhibition, si elle est réelle, n'est ni *générale* (a), ni *totale* (b) !

2° — L'activation de la mélanogénèse est *très sélective*, elle ne se manifeste *qu'au niveau du derme superficiel*.

Examinons ces deux objections de plus près.

1°a — Les courbes « densimétriques » du *derme* (fig. 19) nous montrent que la levée de l'inhibition n'est pas générale :

a) Elle *persiste au niveau du ventre*. Chez l'Axolotl foncé, la densité « superficielle » subit ici une chute profonde ; or, la raréfaction des mélanocytes sous-épidermiques est le signe le plus précoce, le plus constant aussi, de l'inhibition mélanocytaire (p. 57) !

1) Le dessin est dû à l'inhibition *locale* des cellules pigmentaires (p. 59) ; or, le dessin réapparaît au ventre de l'animal (fig. 4). Chez l'Axolotl foncé, *l'inhibition persiste donc localement* !

1°b — Le graphique pigmentaire de l'*épiderme* nous montre que l'inhibition polarisée apparemment abolie au derme est *intégralement conservée* dans les assises les plus superficielles de la peau. La raréfaction régulière des mélanocytes intraépithéliaux (courbe M. Ep. de la fig. 19), l'atténuation, également « polarisée », de la pigmentation « malpighienne » : tout cela sont autant de preuves de la *persistance des mécanismes inhibiteurs* dans une livrée foncée. Il faut donc bien admettre que la levée de l'inhibition n'est que *partielle*.

Mais alors, nous arrivons à une seconde difficulté, plus grave encore que la première (point « 2 ») !

2° — L'affaiblissement de l'inhibition ne saurait jamais provoquer une multiplication *sélective* des mélanocytes superficiels !

Notre raisonnement est très simple. L'analyse statistique de la livrée claire nous a fait admettre que l'inhibition mélanogène est maximale au niveau du derme superficiel (p. 56). Lorsque le système mélanocytaire est activé¹⁾, (et c'est bien le cas de l'*Axolotl* foncé), c'est au *niveau du derme superficiel* que l'inhibition devrait persister avec le *plus de ténacité* ! C'est, en effet, au niveau du derme sous-épithélial que nous avons localisé les mécanismes de l'inhibition mélanogène. Comme d'autre part, l'inhibition est loin d'être abolie chez un *Axolotl* foncé (elle est simplement affaiblie !), les vestiges les plus apparents de l'influence frénatrice devraient persister précisément dans le derme « capillaire » de la peau de l'animal. Or, c'est le *contraire* qui se produit ! Nulle part les effets de l'activation pigmentaire ne sont aussi manifestes qu'au plan capillaire, aux assises les plus superficielles du derme cutané !

L'hypothèse de la levée pure et simple de l'inhibition doit donc être abandonnée pour être remplacée par une autre, plus conforme aux faits.

C'est l'introduction d'une notion nouvelle — de l'*activation spécifique* de la cellule pigmentaire — qui lève toutes les difficultés. Nous nous acheminons ainsi vers l'hypothèse d'un *double* contrôle de la pigmentation mélanique.

Il existerait chez l'*Axolotl*, à côté de la mélano-inhibition un régulateur mélano-activateur tout aussi puissant. C'est lui qui, malgré la persistance des influences frénatrices locales, arrive à établir une hyperpigmentation intense de l'animal. Siégeant, lui aussi, dans les régions physiologiquement les plus actives de la peau — au niveau du *derme superficiel*, c'est ici que l'activateur fonctionnel du mélanocyte agira avec *maximum d'efficacité* (ce sont là les raisons de la « sélectivité topographique » de l'activation pigmentaire (p. 61).

La conception de la *régulation antagoniste* (« inhibition-activation ») explique facilement la persistance du dessin ventral chez l'*Axolotl* fortement mélanisé. La mélano-activation généralisée ne saura guère agir partout avec la même efficacité : *contrebalancée* par la mélano-inhibition *locale*, l'hyperpigmentation sera d'autant moins manifeste que le « terrain inhibiteur » aura été plus accusé. C'est donc dans la livrée ventrale, région de la mélano-inhibition maximale (accentuation

¹⁾ Admettons pour l'instant que l'activation est provoquée *uniquement* par l'affaiblissement de l'inhibition mélanogène !

polarisée de l'inhibition, p. 59) que les effets de l'activation mélanogène sont, chez l'Axolotl foncé, les plus faibles, que la moucheture, bien qu'émoussée, persiste encore.

L'architecture pigmentaire de l'Axolotl clair diffère donc profondément de celle que nous rencontrons chez l'Axolotl très foncé.

Chez l'animal clair, la différenciation structurale de la livrée chromatique est excessivement nette : chaque région possède une texture mélanocytaire particulière. Tous ces contrastes structuraux sont excessivement vifs.

Chez l'Axolotl sombre, au contraire, toutes les nuances architectoniques semblent être abolies dans une large étendue du système mélanocytaire cutané.

Les *voies effectrices* de l'activation diffèrent donc profondément de celles de l'inhibition.

L'activation intervient toujours d'une façon *diffuse* — l'hyperpigmentation nivelle chromatiquement la peau.

L'inhibition intervient d'une façon *sélective* — l'éclaircissement s'accompagne de la différenciation du dessin cutané.

La distinction entre ces deux effecteurs est fort importante ; à elle seule, elle justifie la conception d'un double réglage morphogénétique de la livrée mélanique de l'Axolotl.

La différenciation et le nivellement chromatiques doivent être assurés par deux mécanismes physiologiques distincts.

CONCLUSIONS DE LA PARTIE MORPHOLOGIQUE DE NOS RECHERCHES

1° Le dessin mélanique de l'Axolotl, quelque soit le degré de sa différenciation, est toujours dû à une distribution particulière de cellules pigmentaires de la peau. Chaque type de livrée est réalisé par une constellation spécifique des mélanocytes cutanés.

2° Cette architectonique pigmentaire rigoureusement définie n'a cependant pas de fondements anatomiques — on doit la considérer comme *résultante de deux influences morphogènes antagonistes intervenant simultanément dans la formation du dessin mélanique cutané* de l'animal. Ces deux influences peuvent être définies comme *l'activation et l'inhibition mélanocytiques*.

3° L'activateur mélanocytique s'efforce de maintenir à un niveau très élevé l'activité vitale de la cellule mélanique de la peau de l'animal. Il stimule considérablement la mélanogénèse cellulaire, la prolifération de mélanocytes de même qu'il exalte le pouvoir migrateur de cellules pigmentaires rameuses de la peau.

Le trait fondamental qui caractérise l'activateur mélanocytique, c'est *le caractère essentiellement diffus de son intervention morphogène*.

4° L'inhibiteur mélanocytique exerce sur la cellule mélanique de la peau une action nettement frénatrice: il tend à restreindre au minimum toutes les activités vitales de cette cellule pigmentaire. Dans toutes ses actions, l'inhibiteur se comporte comme un antagoniste parfait de l'activateur — il ralentit donc la mélanogénèse, réduit la prolifération cellulaire tout en immobilisant les cellules pigmentaires à potentialités migratrices.

L'action de l'inhibiteur se signale par un trait fondamental: elle est rigoureusement *sélective*: particulièrement intense au niveau de la teinte fondamentale claire du dessin cutané de l'Axolotl, elle est, par contre, peu marquée au niveau de taches foncées voisines.

L'intensité de l'inhibition pigmentogène est, par ailleurs, soumise à une polarisation très caractéristique — elle s'intensifie progressivement vers les régions ventrales de la livrée.

5° Le dessin pigmentaire apparent de l'*Axolotl* extériorise, en définitive, les différences locales dans le gradient mélanogène du tissu pigmentaire cutané, différences créées par l'interférence périphérique des influences mélano-inhibitrices et mélano-activantes. Tout territoire caractérisé par une prédominance de l'influence mélano-activante se différenciera en tache pigmentaire foncée; les aires cutanées caractérisées par une haute valeur de l'inhibition resteront oligomélaniques et claires.

Toute l'architectonique cellulaire du dessin mélanique s'interprète, d'une façon satisfaisante par l'hypothèse des antagonismes morphogènes (activation-inhibition). Cette hypothèse s'applique non seulement au cas de la livrée mélanique stabilisée de l'animal — elle interprète tout aussi correctement les modifications profondes de l'organisation pigmentaire de la peau qu'on constate chez un animal en évolution chromatique accentuée.

6° Le caractère diffus de l'intervention mélano-activante, la nature essentiellement sélective de l'inhibition mélanogène laissent supposer que les deux régulateurs morphogènes agissent par l'intermédiaire des effecteurs de nature profondément différente.

DEUXIÈME PARTIE

DESSIN CHROMATIQUE ET L'HYPOTHÈSE DES VARIATIONS RÉGIONALES DE L'ACTIVITÉ PHYSIOLOGIQUE DU MÉLANOCYTE

Ainsi que nous le montrent nos recherches préliminaires l'organisation intime du dessin cutané de l'Axolotl repose essentiellement sur les variations locales de l'activité du mélanocyte tégumentaire. Le dessin, avons nous conclu, reflète les équilibres locaux qui s'établissent à la périphérie cutanée sous l'action permanente de l'inhibition et de l'activation mélanocytiques, ces deux influences réglant l'ampleur de l'activité spécifique de la cellule pigmentaire isolée.

Il faut cependant convenir que cette explication de la morphogénèse reste une hypothèse pure tant qu'on n'a pas démontré la réalité des variations locales de l'activité mélanocytique. Ces preuves, nous allons les rechercher en étudiant d'une part les tests cytomorphologiques de l'activité mélanocytique (test fonctionnel « I »), les variations locales de la mélanogénèse biochimique du tissu pigmentaire, d'autre part (test fonctionnel « II »). Il nous restera l'étude de mécanismes mêmes qui sont responsables de ces variations fonctionnelles locales de la pigmentogénèse — problème essentiellement physiologique qui va être abordé dans un chapitre spécial.

Plan de recherches

La simplification intentionnelle du problème structural, la négligence systématique de la cytologie pigmentaire nous a rendu un grand service — elle a rendu possible l'analyse statistique des localisations mélanocytiques. Les méthodes statistiques, en « disséquant » minutieusement les livrées les plus variées, ont abouti à cette constatation

importante : les cellules mélaniques, anatomiquement indépendantes s'organisent en véritables *systèmes architectoniques* et que cette organisation est l'œuvre de deux régulateurs morphogénétiques puissants : *l'activation et l'inhibition mélanocytiqes*. Nous avons admis que le dessin local, la polarisation chromatique générale étaient dus aux variations régionales de l'inhibition mélanogène. Il nous faut maintenant prouver que ces notions n'ont rien de spéculatif ; il est indispensable de montrer que l'inhibition locale de l'activité pigmentaire est le reflet fidèle de la réalité physiologique. Cette démonstration exige cependant d'autres méthodes de recherche que celles qui nous ont servi jusqu'à présent.

Si les méthodes statistiques permettent la schématisation du problème structural, cette simplification se révèle inopportune dans la recherche physiologique. Du domaine *statique* de la morphogénèse, avec un système pigmentaire, en quelque sorte, « cristallisé », nous passons dans un domaine essentiellement dynamique — celui de la physiologie mélanocytiqes. Dorénavant, ce n'est plus le mélanocyte « abstrait » — cette unité statistique anonyme — que nous allons examiner, c'est une cellule pigmentaire *concrète*, dans toute sa complexité structurale. Le polymorphisme extraordinaire de la cellule mélanique reflète, en réalité, les variations profondes de son état fonctionnel — la plasticité cytoplasmique de la cellule pigmentaire rameuse de la peau de l'Axolotl nous apportera donc des renseignements précis sur l'état physiologique du tissu pigmentaire aux différents niveaux du dessin cutané de l'animal. L'étude des tests fonctionnels de la cellule mélanique va servir d'introduction à la physiologie générale du système mélanique.

L'étude physiologique du mélanocyte peut être envisagée de deux façons différentes : a) — comme étude de l'activité spécifique de la cellule pigmentaire, ce qui est, à proprement parler, un problème de la *physiologie cellulaire*, et b) — comme recherche des mécanismes qui *réglent* l'activité vitale du mélanocyte. Ce second aspect du problème concerne surtout la physiologie de fonctions de *relation*.

a) — L'étude fonctionnelle du mélanocyte n'est guère facile. L'état actuel des techniques physiologiques exclut toute possibilité de mesures directes du métabolisme. Il faut donc recourir à d'autres tests fonctionnels, peut-être indirects, mais suffisamment *précis* pour nous donner une idée de l'activité physiologique du mélanocyte cutané de l'Axolotl.

Deux éléments, en apparence indépendants, précisent l'ampleur de l'activité physiologique de la cellule pigmentaire. C'est, d'une part,

1) son *état cytologique*, c'est, d'autre part, 2) l'intensité de son métabolisme pigmentogène.

1° La valeur fonctionnelle des tests « cytomorphologiques » repose entièrement sur l'exactitude de la loi morphogénétique énoncée par B a b a k. Si, comme l'affirme le biologiste tchèque, la forme apparente du mélanocyte reflète fidèlement son état fonctionnel, l'évaluation objective de la morphologie définirait *quantitativement* les variations régionales de l'activité mélanocytaire. C'est au niveau des taches, qu'elle devrait être la plus intense, c'est dans les régions ventrales de la livrée qu'elle serait réduite au minimum.

En nous appuyant sur une série de mesures, nous allons donc dresser des courbes de variations régionales de la morphologie mélanocytaire.

En comparant ces graphiques avec les courbes représentatives de la densité pigmentaire cutanée, nous constaterons un parallélisme très étroit entre les deux séries de phénomènes. Les graphiques « cytomorphologiques » apportent par cela les premiers éléments d'appréciation sur l'origine réelle des variations locales de la densité pigmentaire cutanée: elles reposeraient sur les inégalités locales dans l'activité de la cellule pigmentaire mélanique de la peau de l'Axolotl.

2° C'est évidemment l'intensité de son métabolisme mélanogène qui caractérise le plus fidèlement l'intensité de l'activité physiologique de la cellule mélanique. L'évaluation précise de l'ampleur de la mélanogénèse cellulaire nous permettra de dresser des courbes de l'élaboration pigmentaire aux différents niveaux du dessin mélanique de l'animal. Ces graphiques confirmeront entièrement l'hypothèse selon laquelle le dessin mélanique de l'Axolotl est dû aux variations régionales de l'activité physiologique du mélanocyte cutané.

b) — Il nous restera donc à étudier le déterminisme même de ces variations fonctionnelles. Nous y parviendrons en analysant de près le conditionnement physiologique du dynamisme cytoplasmique de la cellule mélanique de l'Axolotl. C'est le concours étroit de méthodes histologiques et physiologiques qui nous dévoilera l'intervention constante des activités neuro-endocriniennes dans la vie de la cellule pigmentaire. Nous verrons alors comment l'organisme arrive, grâce à la collaboration étroite des fonctions sympathique et hypophysaire, à créer et à maintenir en intégrité les structures complexes de sa livrée mélanique.

CHAPITRE I^{er}VARIATIONS LOCALES DE L'ÉTAT D'ARBORESCENCE DU
MÉLANOCYTE

(TESTS MORPHOLOGIQUES DE L'ÉTAT FONCTIONNEL. I.)

Les recherches de B a b a k précisent la signification fonctionnelle de la structure mélanocytaire. La forme apparente de la cellule reflète fidèlement son état fonctionnel. B a b a k montre que l'activation *générale* de la mélanogénèse s'accompagne, chez l'Axolotl, d'une ramification intense de *tous* les mélanocytes. Il montre aussi que tout arrêt de la fonction mélanogène s'extériorise, chez l'animal, par une contraction générale des mélanocytes rameux de la peau.

Une technique très simple — l'évaluation *objective* du « degré d'arborescence » mélanocytaire permettrait donc d'apprécier l'état fonctionnel de *chaque* cellule pigmentaire isolée. Car la « loi de B a b a k » est d'une portée physiologique très étendue. Elle s'applique aux chromatocytes les plus divers (V e r n e, 1927), elle se vérifie chez les Vertébrés (V i l t e r, 1935), aussi bien que chez les divers Invertébrés (K e e b l e et G a m b l e, 1904). Il n'y a donc aucune raison de la limiter aux réactions chromatiques intéressant l'animal tout entier — la loi de B a b a k doit se vérifier sur les variations *locales* de l'inhibition pigmentaire. Si le dessin, si la polarisation dorso-ventrale sont effectivement réglés par un mécanisme inhibiteur, à chacune de ces différenciations doit répondre une morphologie mélanocytaire caractéristique.

Nous avons donc systématiquement étudié les modifications histologiques du mélanocyte aux différents niveaux de la livrée claire. C'est, en effet, chez l'Axolotl très clair, au dessin fortement contrasté que ces variations locales de la cytologie pigmentaire sont les plus marqués. Nous nous sommes limité aux seuls mélanocytes du derme superficiel. Pour des raisons pratiques d'abord. Ces cellules, très superficielles, sont aussi très *aplaties*. L'œil embrasse donc d'un seul coup l'ensemble de toutes les arborescences pigmentaires de la cellule chromatique. (Ceci facilite naturellement toutes les mesures.) A ces motifs s'ajoute cependant une considération physiologique. Nous avons vu que les mélanocytes superficiels sont les éléments les plus *sensibles* de la livrée : Ils réagissent les premiers, d'une façon d'ailleurs intense à la moindre accentuation de l'inhibition (p. 56). C'est donc

à leur niveau que les variations cytomorphologiques doivent être aussi les plus caractéristiques !

Le simple examen d'une bande cutanée dorso-ventrale, prélevée sur un Axolotl clair de taille moyenne (15 cm. de long. tot.), montre l'exactitude de la loi de B a b a k. La *variabilité* cytomorphologique

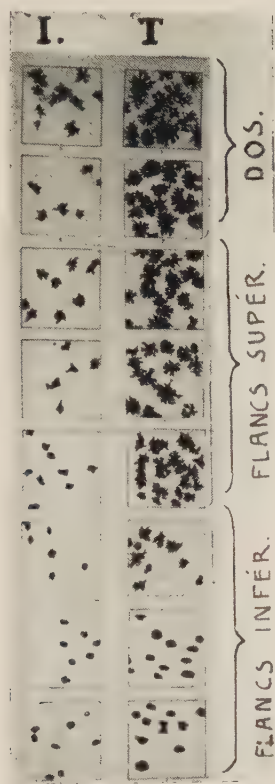


Fig. 21. — *Variations régionales de la morphologie mélanocytaire chez l'Axolotl clair.* — (Cytomorphologie du dessin mélanique.)

La colonne de gauche montre les aspects successifs du mélanocyte dermique superficiel de l'intertache claire le long de la bande cutanée dorso-ventrale.

La colonne de droite montre l'évolution correspondante au niveau de la tache mélanique foncée.

locale existe, elle est rigoureusement conforme à l'hypothèse des *variations locales de l'inhibition fonctionnelle du mélanocyte* !

Une série de silhouettes cellulaires (contours cellulaires dessinés à la chambre claire au grossissement de 180×) révèle, mieux que la description la plus minutieuse, les traits essentiels du phénomène (fig. 21).

La rangée verticale de droite représente les mélanocytes de la tache aux différents niveaux de la bande cutanée dorso-ventrale ; la rangée gauche se rapporte à la forme mélanocytaire dans l'intertache voisine.

On saisit immédiatement que la *forme du mélanocyte est fonction de sa localisation* ! Le mélanocyte de la tache est toujours *plus ramifié* que celui de la teinte fondamentale voisine. Les mélanocytes de la tache aussi bien que ceux de l'intertache se *contractent progressivement* à l'approche de la ligne médio-ventrale. Cette contraction est, toutefois, sensiblement *plus précoce* au niveau de la teinte fondamentale (fig. 21).

Rappelons-nous maintenant les variations de la densité mélanocytaire. Plus élevée dans les taches que dans la teinte fondamentale claire, cette densité diminue constamment vers le ventre de l'animal, mais c'est au niveau de l'intertache que cette raréfaction est plus précoce (p. 49). Ce parallélisme, n'est-il pas frappant ? La contraction graduelle d'un mélanocyte arborescent est nettement associée à une raréfaction locale du tissu pigmentaire !

Pouvons-nous, d'ores et déjà, affirmer que ces deux manifestations, en apparence si différentes, sont liées par un déterminisme commun ? Nous est-il permis d'affirmer que c'est *l'inhibition fonctionnelle* du mélanocyte cutané (signe apparent : « contraction » mélanocytaire) qui détermine le ralentissement local de la prolifération cellulaire ? L'hypothèse est probable, mais non certaine.

Elle est probable :

La ramification *générale* des mélanocytes déclenche toujours une multiplication intense des mélanocytes cutanés (Axolotl : Vilter, 1931-35). Lorsqu'on établit, chez un Axolotl, suffisamment jeune, une mélano-constriction générale et permanente on constate un ralentissement considérable des multiplications mélanocytiques (Vilter, 1931). Ce qui est vrai pour l'ensemble des mélanocytes, doit aussi être vrai pour une cellule pigmentaire prise isolément !

L'hypothèse n'est pas certaine :

Un simple examen des préparations totales de la peau laisse libre champ aux appréciations les plus subjectives de la forme cellulaire. Pour être sûr de l'exactitude de notre hypothèse morphogénétique, il faut la baser sur des données objectives. Nous allons donc *mesurer* le degré de l'arborescence mélanocytaire. En nous basant sur ces valeurs numériques, nous dresserons des *graphiques de la variabilité* cytomorphologique du mélanocyte superficiel de la peau de l'Axolotl. En comparant ces courbes avec les graphiques densitométriques, nous allons voir si la raréfaction des mélanocytes repose effectivement sur l'inhibition de leur activité prolifératrice.

Planimétrie

C'est la planimétrie des mélanocytes qui précise le degré de ramification de la cellule pigmentaire de l'Axolotl. Lorsqu'on suit les transformations dorso-ventrales du mélanocyte (fig. 21), on a l'impression que la diminution progressive de la « surface » apparente se fait aux dépens de la raréfaction graduelle de ses multiples ramifications.

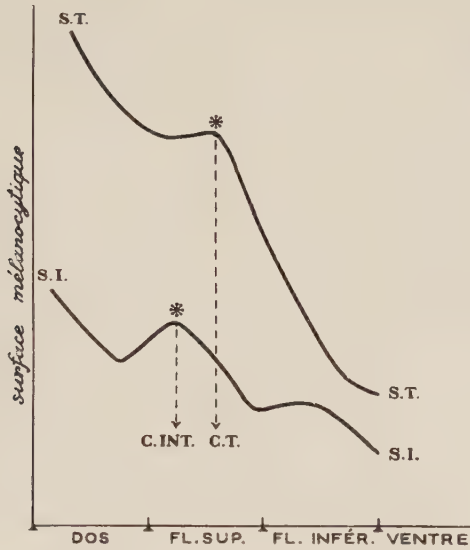


Fig. 22. — Evolution dorso-ventrale de la surface mélanocytaire chez l'Axolotl clair.

ST = Graphique des taches ; SI = Graphique de la teinte fondamentale claire ; CT = Début de la mélano-constriction dans les taches ; CInt = Début de la mélano-constriction dans la teinte fondamentale claire.

Si au niveau du dos, un prolongement se dichotomise à plusieurs reprises, ce mode d'arborescence se fait de plus en plus rare aux flancs de l'animal. Les ramures, courtes et trapues, se réduisent bientôt à l'état de simples dentelures. A leur tour, celles-ci disparaissent aux régions inférieures du tronc. La surface apparente du mélanocyte reflète donc assez correctement le degré de son arborescence.

Nous avons donc mesuré la surface mélanocytaire (limitée par le contour cellulaire relevé à la chambre claire au grossissement de

250 $\times$). Ces mesures, effectuées aux divers niveaux de la livrée, nous ont permis de dresser une série de graphiques représentant les variations de la surface mélanocytaire en fonction de la polarisation dorso-ventrale (fig. 22, graphiques ST et SI)¹).

Caractéristiques générales

Comme nous le montre cette figure, la contraction mélanocytaire s'accroît progressivement du dos à la ligne médio-ventrale. L'allure générale du graphique des taches (S. T.) diffère cependant de celui des intertaches (S. I.). La courbe des taches est caractérisée par un dénivellement très accusé, le graphique des intertaches est, dans son ensemble, sensiblement moins « dynamique ». Partant de niveaux très différents, les deux graphiques se rapprochent donc sensiblement vers la fin de leur parcours. La convergence est due au fait que la contraction graduelle est tout particulièrement sensible dans les mélanocytes rameaux de la tache. Les cellules pigmentaires de la teinte fondamentale claire sont déjà passablement contractées au dos de l'animal. Cette structure laisse donc peu de prise aux influences mélano-constructrices ultérieures.

Passons maintenant aux caractéristiques quantitatives. Rapprochons les indices « planimétriques » des indices de la densité pigmentaire.

Les chiffres moyens d'abord ! La surface moyenne (la valeur moyenne de tous les points de la courbe S. T., resp. S. I.) du mélanocyte de taches est **2,2** fois plus grande que celle des mélanocytes de la teinte fondamentale claire.

Et les densités mélanocytiques de la tache et de l'intertache ? (Indices moyens calculés d'après les graphiques MS et MT des fig. 16 et 17.) Ici, les rapports numériques sont assez *voisins* : la densité mélanique des taches est **2,6** fois plus grande que celle des intertaches ! En tenant compte de tous les aléas de ces évaluations planimétriques de la surface cellulaire réelle, il faut considérer l'accord entre les deux chiffres comme tout à fait satisfaisant. On peut donc affirmer que, dans un *dessin*, la *faible densité* du tissu pigmentaire est indissolublement liée à la *contraction régionale* des cellules pigmentaires.

¹) Chaque point du graphique représente la moyenne de 10 mesures planimétriques, concernant chacune un seul mélanocyte.

Comparaison des graphiques densimétriques et planimétriques

Nous avons caractérisé les graphiques densimétriques des taches comme très dynamiques, nous avons insisté sur l'ampleur de leur dénivèlement dorso-ventral (p. 26 et 48). Ces *mêmes* traits, nous les retrouvons dans notre graphique planimétrique ST (p. 77). Il en sera de même pour le dynamisme très atténué de la courbe *densimétrique* des intertaches, de la convergence marquée de deux graphiques D. Gl. T. et D Gl. T. I. (fig. 17) : *toutes* ces caractéristiques *s'appliquent intégralement aux courbes planimétriques* !

Nous avons insisté sur la *précocité* de la raréfaction pigmentaire au niveau de la teinte fondamentale. La courbe planimétrique SI (fig. 22), l'aspect même du mélanocyte (figure 21 à gauche), montrent qu'aux flancs supérieurs, les arborescences mélanocytiques sont déjà intensément retractées ! (S'il y a un redressement ultérieur de la courbe planimétrique — point 3 du graphique SI — il n'y a point de réémission d'arborescences pigmentaires). La réduction ininterrompue de la surface mélanocytique se déclenche d'ailleurs dans l'intertache bien *plus tôt* que dans la tache foncée : il suffit de comparer l'emplacement des astérisques dans les deux graphiques planimétriques.

Mais le parallélisme entre la densité pigmentaire locale et le degré de la contraction du mélanocyte isolé est plus frappant encore si on remplace la surface mélanocytique par l'*aire d'étalement* cellulaire¹⁾. Mieux encore que la surface planimétrique totale, l'aire d'étalement caractérise le degré de l'arborescence mélanocytique.

Dans la fig. 23, les graphiques « d'arborescence » (taches : A. T., intertaches : A. I. — les deux courbes au trait gras) sont comparés avec les graphiques correspondants de la densité pigmentaire superficielle (DST et DSI — trait maigre). Le graphique AI reproduit *point par point* le graphique DSI ! La courbe AT est sensiblement *parallèle* à celle de la densité pigmentaire DST !

Il n'y a donc aucun doute sur le parallélisme étroit entre le degré d'arborescence mélanocytique et la densité locale du tissu mélanique de l'animal.

L'ensemble de ces documents montre que la loi morphogénétique de B a b a k s'applique *intégralement au cas de dessins mélaniques*.

¹⁾ Les différences de surface entre le mélanocyte rameux et la surface occupée par la même cellule à l'état de contraction maximale (hypophysectomie) voir p. 82.



Fig. 23. — Evolution synergique des graphiques de l'« arborescence » mélanocytaire et de la densité pigmentaire locale. — (Axolotl clair.) (Mélanocytes du derme superficiel.)

ArT = Arborescence mélanocytaire dans la tache ; DST = Densité mélanocytaire superficielle de la tache ; ArI = Arborescence mélanocytaire dans l'intertache ; DSI = Densité mélanocytaire superficielle correspondante.

Nous constatons, en effet, que la densité locale du tissu mélanique varie dans le même sens que le degré d'étalement mélanocytaire :

a) Dans les taches, le tissu mélanique est *dense*, les mélanocytes sont *ramifiés*.

b) Dans l'*intertache oligomélanique*, les mélanocytes sont en *contraction* manifeste.

c) Dans les taches aussi bien que dans les intertaches, la *densité* mélanocytaire superficielle *baisse dans la direction ventrale*. L'étalement mélanocytaire suit la *même* évolution dorso-ventrale.

d) La densité pigmentaire locale se rattache au degré de la mélanoconstriction régionale par des liens excessivement étroits. Cela est souligné par le fait suivant. La raréfaction dorso-ventrale des mélanocytes atteint à la fois les mélanocytes de la tache et de l'intertache ; les courbes représentatives du phénomène sont, toutefois, dans les deux cas entièrement différentes.

Les deux graphiques de l'étalement mélanocytaire sont, eux aussi, différents (AT et AI). Chacun d'eux reproduit, cependant, et d'une façon intégrale, l'évolution des graphiques correspondants de la densité pigmentaire !

La vérification intégrale de la loi de B a b a k justifie pleinement l'hypothèse du déterminisme inhibiteur du dessin mélanique : si la contraction générale des cellules pigmentaires marque l'inhibition pigmentaire très étendue, la contraction mélanocytaire localisée traduit *l'inhibition fonctionnelle locale* ! Les variations régionales de la densité pigmentaire (qui sont la base même du *dessin cutané*) reposent donc effectivement sur les variations locales de l'activité physiologique de la cellule pigmentaire cutanée.

Nous avons intentionnellement limité les recherches à la cellule mélanique superficielle. Nos graphiques « planimétriques » précisent cependant un point important de la morphogénèse générale de la livrée : la signification de la zone « critique » de tous nos graphiques densimétriques.

Nous avons vu que, chez l'Axolotl clair, la courbe de la densité mélanocytaire profonde subissait, à un point donné, une *inversion* brusque : régulièrement ascendante, sa courbe se transforme en graphique nettement régressif. Nous avons admis, à titre provisoire, que ce revirement était dû à l'accentuation subite de l'inhibition mélanogène qui finissait par atteindre les cellules pigmentaires profondes. Les courbes « planimétriques » apportent à cette hypothèse une confirmation directe ! C'est précisément au *niveau du « point critique »* que la mélano-constriction s'accentue, c'est là que les mélanocytes superficiels de la tache entrent en contraction rapide. La carte de la densité mélanocytaire nous montre aussi que c'est à partir de la « mise en activité » du mécanisme mélano-constricteur intense que la densité pigmentaire *globale* baisse subitement, que l'étendue même des taches se restreint au minimum ! (fig. 11 et 18)

CHAPITRE II

VARIATIONS LOCALES DE L'ACTIVITÉ PIGMENTOGÈNE DU MÉLANOCYTE

(TESTS DE L'ÉLABORATION PIGMENTAIRE. II.)

Nous avons montré, dans le chapitre précédent, que le dessin cutané de l'Axolotl traduit les variations locales de l'activité du

mélanocyte. Ces variations locales, avons-nous précisé, sont dues au fait que l'inhibition subie par le mélanocyte n'est pas partout la même : faible dans les taches et au dos, elle s'accroît dans les intertaches et vers le ventre de l'animal.

Nous avons cependant voulu donner à cette conception une consécration, en quelque sorte, définitive en étudiant l'*activité spécifique* même de la cellule mélanique. Nous avons voulu prouver que la notion de l'inhibition est non seulement une nécessité logique, mais qu'elle est une réalité tangible !

Le mélanocyte est une cellule *sécrétrice* — elle élabore le pigment mélanique ! Celui-ci n'est cependant pas excrété — il est intégralement *emmagasiné* dans le cytoplasme ! Substance stable et inerte, la mélanine n'y subit pas la moindre altération. On peut donc envisager la charge pigmentaire d'un mélanocyte isolé comme témoin le plus fidèle de son activité physiologique. L'ampleur de la mélanogénèse biochimique — voilà le test le plus direct de l'activité vitale de la cellule pigmentaire ! Nous avons donc en main un procédé excessivement *simple*, très *sûr* de vérifier l'hypothèse du déterminisme « inhibiteur » du dessin. C'est au niveau de la tache, que la mélanogénèse cellulaire devrait être la plus active, c'est vers les régions ventrales de la livrée qu'elle devrait s'affaiblir progressivement !

Technique.

Lorsque le mélanocyte est ramené à l'état de contraction maximale, on peut admettre, en première approximation tout au moins, que l'amas compact du pigment est constitué par de la mélanine *pure*. Si la négligence du cytoplasme intergranulaire constitue bien une cause d'erreur, celle-ci sera *identique* pour toutes les cellules pigmentaires. Comme il s'agit d'une étude essentiellement comparative, l'erreur introduite par la négligence du cytoplasme n'aura aucune suite fâcheuse.

L'évaluation de la masse pigmentaire d'un mélanocyte est, par elle-même, excessivement simple. Après avoir tracé, à la chambre claire, les contours du mélanocyte dermique superficiel — il s'agit généralement de corps sphériques ou ovoïdes — (animal hypophysectomisé !), on mesure les deux axes (le rayon dans le cas du cercle) de l'ellipse. On en tire directement la valeur du volume correspondant. Une série de mesures « volumétriques », effectuées le long d'une bande cutanée dorso-ventrale, nous a permis de dresser une série des graphiques de l'élaboration pigmentocytaire aux divers niveaux du dessin mélanique de l'*Axolotl*.

Élaboration mélanique et le dessin mélanique chez l'Axolotl

Nous donnerons tout d'abord les caractéristiques générales de la mélanogénèse cellulaire ; nous passerons ensuite à l'analyse des graphiques « volumétriques ».

L'élaboration est toujours *plus forte* dans le mélanocyte des *taches*. La charge mélanocytaire moyenne de cette cellule est **2,5 fois** plus forte que celle du mélanocyte de la teinte fondamentale claire. La valeur même de ce chiffre est *surprenante* !

Plaçons la au milieu de *tous* les indices antérieurs. Nous constatons, tout d'abord, que l'activité pigmentogène d'un mélanocyte isolé se *relie étroitement à la densité locale du tissu pigmentaire* : le rapport des densités mélanocytiques superficielles DST/DSI (indices moyens de taches et des intertaches !) n'a-t-il précisément pas la *même valeur* (68/26—**2,6**) ?

Telle est la première constatation. Examinons maintenant les valeurs moyennes de l'inhibition mélanocytaire en nous basant sur les courbes de l'étalement mélanocytaire (intensité de l'inhibition-degré de la mélano-constriction). Nous constatons alors que l'inhibition « moyenne » est **2,37 fois** plus forte dans la teinte fondamentale que dans une tache foncée.

Passons maintenant à la valeur moyenne des contrastes photométriques. Nous constatons avec surprise que l'indice photométrique moyen de la tache est **2,4 fois** plus élevé que celui d'une intertache.

Une telle concordance n'a cependant rien de surprenant si nous admettons que le dessin apparent n'exprime que les *variations locales du trophisme mélanocytaire* !

L'éclaircissement local de la livrée est une conséquence inévitable de l'inhibition du métabolisme mélanocytaire. Cette dernière se manifestera de trois façons différentes : a) par la contraction du mélanocyte isolé (1^{re} cause de l'éclaircissement chromatique), b) par le ralentissement de la pigmentogénèse intracellulaire (2^e cause de l'éclaircissement), et c) par le ralentissement local de la prolifération mélanocytaire (raréfaction du tissu pigmentaire comme 3^e cause de l'éclaircissement cutané). *Liés par un déterminisme commun*, ces trois phénomènes évolueront toujours en parfaite solidarité !

Passons maintenant à l'examen détaillé des graphiques eux-mêmes.

Variations dorso-ventrales de l'élaboration pigmentaire

INTERTACHES

Comme nous le montre la fig. 24, l'activité élaboratrice du mélanocyte isolé subit, dans le sens dorso-ventral, des variations systématiques. Le sens de ces variations n'est, cependant, pas quelconque : l'intensité de la mélanogénèse cellulaire *suit fidèlement la courbe de l'étalement mélanocytaire* (graphiques VI et Arb de la fig. 24). Dans une intertache, l'ampleur de la mélanogénèse intracellulaire est fonc-

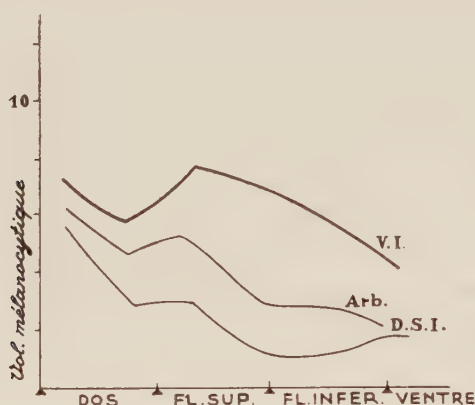


Fig. 24. — Evolution synergique des graphiques de mélanogénèse cellulaire, de l'état d'arborescence cellulaire et la densité locale du tissu pigmentaire : teinte fondamentale claire.

(Axolotl clair ; mélanocyte du derme superficiel.)

VI = Elaboration biochimique de la mélanine cellulaire ;
Arb. = Degré d'arborescence du mélanocyte ; DSI = Densité locale de mélanocytes dermiques superficiels.

tion du degré d'étalement du mélanocyte. C'est là — réduite à l'échelle cellulaire — la confirmation éclatante du principe énoncé par Babak ! Notons enfin que la courbe de la mélanogénèse biochimique se rapproche aussi du graphique de la densité locale des mélanocytes DSI. Il y a bien une certaine discordance au niveau du ventre et des flancs inférieurs (stabilisation de la courbe DS s'opposant à la régression constante du graphique VI) — mais il s'agit là d'une contradiction apparente comme nous le montrera l'analyse ultérieure des graphiques (p. 89).

L'inhibition physiologique du mélanocyte dans la teinte fondamentale est donc une réalité : la mélanogénèse intracellulaire est affaiblie. La raréfaction des mélanocytes (courbe DS) n'est qu'un des aspects particuliers de cette inhibition — elle reposerait sur le ralentissement de la prolifération mélanocytaire.

MÉLANOGÉNÈSE BIOCHIMIQUE DU MÉLANOCYTE DE LA TACHE

La courbe représentative de cette pigmentogénèse cellulaire diffère profondément de la courbe précédente !

On pouvait s'attendre à un graphique régulièrement décroissant, analogue aux courbes d'étalement, ou bien à celles de la densité mélanocytaire, par exemple. Or, nous nous trouvons en présence d'une courbe « en cloche » tout à fait particulière. La « charge pigmentaire » du mélanocyte augmente régulièrement jusqu'à l'extrême limite des flancs supérieurs. A l'approche des flancs inférieurs, le graphique s'inverse brusquement et, à partir de ce point, il décroît d'une façon très rapide (fig. 25, V. M. T.).

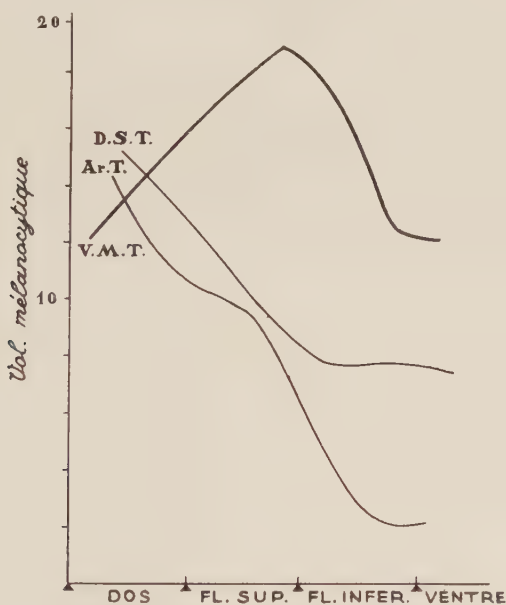


Fig. 25. — Evolution indépendante de la mélanogénèse intracellulaire, de la densité mélanocytaire et de l'état d'arborescence cellulaire au niveau de taches foncées (Axolotl clair).

VMT = Elaboration intracellulaire de la mélanine par le mélanocyte superficiel de la tache ; DST = Densité mélanocytaire superficielle. ArT = Arborescence de mélanocytes superficiels de la tache.

La courbe d'étalement mélanocytaire, la courbe de la densité pigmentaire affirment *l'accroissement progressif de l'inhibition* : débutant à la ligne médio-dorsale, cette dernière s'intensifie dans la direction ventrale.

L'augmentation paradoxale de la charge pigmentaire de notre mélanocyte (partie ascendante du graphique V. M. T., fig. 25) contredit-elle effectivement notre hypothèse de l'accentuation dorso-ventrale de l'inhibition trophique? Non. Un simple raisonnement va nous le prouver.

La charge pigmentaire d'un mélanocyte est fonction de deux facteurs : a) *de l'élaboration biochimique du pigment*, b) *de la fréquence des divisions cellulaires*.

a) — Tout ralentissement de l'élaboration intracellulaire de la mélanine entraîne nécessairement une charge pigmentaire moins importante.

b) — Tout ralentissement dans la fréquence des divisions cellulaires (à condition, bien entendu, que la mélanogénèse biochimique ne soit pas atteinte) conduit, par contre, à l'accumulation croissante du pigment dans la cellule pigmentaire (la bipartition « mitotique » de la mélanine est, en effet, fortement ralentie!).

Il est donc évident que les répercussions de l'inhibition seront bien différentes suivant le point d'attaque : en portant sur la prolifération mélanocytaire, elle *augmentera* la charge pigmentaire du mélanocyte ; agissant sur la mélanogénèse biochimique elle-même, l'inhibition *diminuera* la quantité du pigment cellulaire (la reconstitution de la charge pigmentaire initiale à la suite d'une mitose serait, en effet, entravée!).

N'est-il pas possible que l'augmentation initiale de la charge mélanique dans la cellule pigmentaire de la tache soit précisément due au *ralentissement précoce de l'activité mitotique des mélanocytes superficiels*?

Les recherches de A. Fischer, celles de Doljansky, de D. Odiette, montrent que l'activité spécifique de la cellule (élaboration des produits caractérisant leur fonction spéciale), est indépendante de son activité prolifératrice. Le ralentissement, même marqué, de la multiplication cellulaire laisse encore *intact* le métabolisme sécrétoire spécifique. Nous pouvons donc admettre, à titre d'une hypothèse plausible, que l'inhibition affecte, dans sa *phase initiale surtout*, le pouvoir *proliférateur* du mélanocyte. Ce n'est que plus tard, lorsque l'inhibition est devenue très intense, qu'elle atteint aussi le *pouvoir mélanogène* de la cellule.

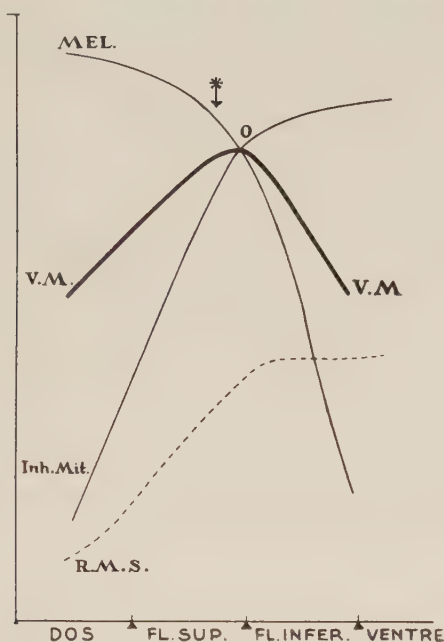


Fig. 26. — *Interprétation théorique du graphique de l'élaboration pigmentaire du mélanocyte dans la tache foncée.*

Mel. = Evolution de la mélanogénèse intracellulaire ; Inh. Mit. = Graphique de l'inhibition de la prolifération mélanocytaire ; VM. = Charge pigmentaire apparente du mélanocyte ; R.M.S. = Courbe de la « raréfaction de mélanocytes » dermiques superficiels chez l'Axolotl clair.

L'astérisque marque le niveau caractérisé par l'intensification brusque de l'inhibition.

Le graphique « concret » de la charge pigmentaire mélanocytaire ($VM - VM_1$) est la *résultante géométrique* des graphiques Mel. et Inh. Mit.

Représentons cette hypothèse sous forme d'un graphique (fig. 26) ! La courbe *I. Mit.* nous montre que l'inhibition se manifeste d'emblée par un ralentissement intense de la prolifération cellulaire (augmentation de l'inhibition « mitogénétique »). Arrivés au niveau des flancs inférieurs, nous voyons la courbe de l'inhibition « mitogénétique » se stabiliser — toutes les cellules pigmentaires sont arrivées à une activité prolifératrice « résiduelle » qui ne peut plus être diminuée.

La courbe de la mélanogénèse est toute différente. L'activité spécifique de la cellule pigmentaire est à peine affectée et ceci jusqu'à l'entrée dans la zone « critique ». L'accroissement subit de l'inhibition (si manifeste dans toutes nos courbes pigmentaires) détermine

maintenant un fléchissement de la mélanogénèse biochimique qui suivra, à partir de ce point, une évolution régressive inexorable (courbe Mel.). Traçons une *résultante géométrique* de ces deux graphiques théoriques : nous aboutirons à la *courbe concrète de la charge mélanocytaire de la cellule pigmentaire* des taches (V. M. — V. M₁) !

L'augmentation initiale de la charge pigmentaire du mélanocyte ne contredit donc pas l'hypothèse de l'inhibition trophique progressive. Bien au contraire, elle semble confirmer cette hypothèse fondamentale. La branche VMO est ascendante parce qu'elle traduit le ralentissement de l'activité prolifératrice des mélanocytes. La branche OVM¹ est régressive parce que, la prolifération s'étant *stabilisée* (elle a son minimum !), le ralentissement de la mélanogénèse se traduit directement par la diminution de la charge pigmentaire intracellulaire.

Pour montrer que cette conception n'est pas une simple vue de l'esprit, nous avons tracé, sur la même figure, un graphique de la *raréfaction des mélanocytes superficiels* de la tache R. M. S. Cette courbe *réelle* est une *réplique fidèle* à notre courbe *théorique* du ralentissement « mitogénétique » ! (Comparez les graphiques I. Mit. et AMS de la fig. 26 ; les deux concernent le mélanocyte du derme superficiel.) Or, ce graphique de la densité pigmentaire est, sans nul doute, en rapport direct avec le ralentissement graduel de la prolifération des mélanocytes !¹⁾

Mélanogénèse biochimique — test « absolu » de l'activité physiologique de la cellule pigmentaire

Nous avons déjà mentionné un *désaccord* entre les courbes densimétriques et les graphiques de la mélano-constriction (p. 84). Pendant que les premiers marquaient une *stabilisation* de l'inhibition (stabilisation de la densité pigmentaire DST et ART de la figure 25), les seconds révélaient, par contre, une *accentuation continue* de cette même inhibition. Ces faits contredisent, en apparence, la loi de B a b a k : la densité du tissu mélanique ne suit plus la courbe de la mélano-constriction !

L'évolution dorso-ventrale de la mélanogénèse intracellulaire éclaircit ces contradictions. L'inhibition fonctionnelle de la cellule pigmentaire est réellement continue, comme le suggère le graphique de la mélano-constriction. Mais si le taux de la prolifération finit

¹⁾ Les valeurs de la courbe R. M. S. multipliées par 2 donnent un graphique se *superposant rigoureusement* à la courbe théorique Inh. Mit. !

par se stabiliser à un certain minimum (flancs inférieurs, ventre), l'inhibition mélanocytaire se manifeste toujours, mais d'une façon *différente*: l'élaboration de la mélanine intracellulaire continue à décroître! (Branche descendante des courbes volumétriques VI. et VMT., fig. 25 et 26).

Le « double déterminisme » de la charge pigmentaire du mélanocyte nous explique enfin pourquoi le graphique volumétrique des taches diffère si profondément de celui de la teinte fondamentale. Comparons les graphiques VT. (fig. 24 et 25) et VI. Pourquoi, la phase « ascendante » manque-t-elle dans le graphique des intertaches? Pourquoi, ici, la charge pigmentaire de la cellule chromatique isolée suit-elle aussi fidèlement toutes les variations de l'inhibition mélanocytaire (courbe VI, fig. 24)?

L'explication la plus simple nous est suggérée par la fig. 27. En comparant le graphique « volumétrique » des taches avec le graphique de l'inhibition (cette courbe est l'*inverse* de la courbe d'étalement!), nous constatons ceci: la branche *ascendante* (VTO évolue dans le domaine de l'inhibition fonctionnelle assez basse (dos, flancs supérieurs!). Dès que l'inhibition dépasse dans son intensité un certain niveau critique (astérisque), la courbe volumétrique entre aussitôt en régression. Cela ce comprend: l'accroissement de la charge pigmentaire du mélanocyte n'est possible qu'à une seule condition — l'inhibition ne doit pas être très forte (p. 88). Or, le graphique II

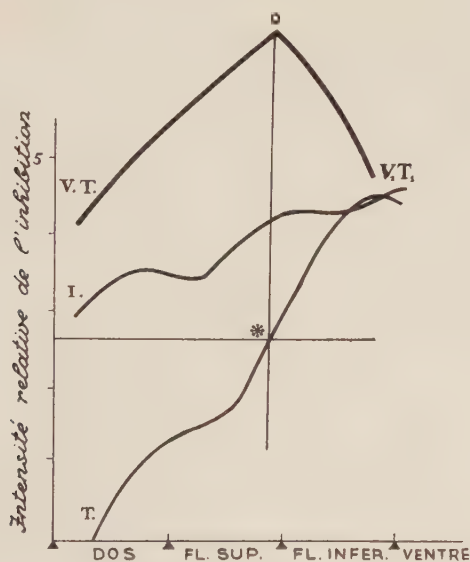


Fig. 27. — Pour l'explication, voir le texte.

nous montre que, dans une intertache, *l'inhibition évolue constamment au-dessus de ce niveau critique* ! La charge pigmentaire du mélanocyte suivra donc, dans la teinte fondamentale, toutes les fluctuations de l'inhibition pigmentaire !

La convergence totale des deux courbes de l'inhibition au niveau du ventre (II et TT, fig. 27) paraît contredire, elle aussi, la loi de B a b a k. A une mélano-constriction *maximale*, devraient correspondre des densités pigmentaires *identiques*. Or, les graphiques nous montrent que, dans les régions paraventrales, c'est aux *taches* que la densité cellulaire est manifestement plus forte (elle est double de celle de l'intertache !). Il faut donc croire que, même à l'état de *contraction maximale* (mélanocytes sphériques !), il y a, chez l'Axolotl, des différences locales dans l'intensité du métabolisme cellulaire « *résiduel* » ! Cette supposition est pleinement confirmée par les graphiques de l'élaboration pigmentaire : la charge mélanique cellulaire d'un mélanocyte ventral est *deux fois* plus forte dans le chromatocyte contracté de la tache que dans celui de la teinte fondamentale voisine. La contraction mélanocytaire maximale n'arrête donc pas complètement l'activité cellulaire, elle ne fait que la *ralentir* !

Élaboration mélanique et la polarisation générale de la livrée chez l'Axolotl

Nous avons voulu compléter nos recherches sur la mélanogénèse biochimique en nous attaquant cette fois-ci non point à l'activité d'une cellule isolée mais à l'élaboration pigmentaire *d'un système mélanique tout entier*.

Les raisons de cette étude sont les suivantes.

Nous admettons que la polarisation générale de la livrée repose uniquement sur l'accroissement *régulier* de l'inhibition fonctionnelle du système mélanique vers le ventre de l'animal. Or, *aucune* de nos courbes pigmentaires n'avait cette allure régulière. Qu'il s'agisse de graphiques densimétriques, planimétriques ou bien ceux de l'élaboration pigmentaire — tous ils présentent des irrégularités : au lieu d'être décroissants d'un bout à l'autre, ils montrent des inflexions, quelquefois des maxima secondaires. Ceci est particulièrement net dans les courbes de l'élaboration *mélanocytaire* (courbe « en cloche »). Pour concilier ce graphique avec l'hypothèse « inhibitrice », nous avons bien admis que l'accroissement initial de la charge mélanocytaire n'était qu'une conséquence inévitable du ralentissement de la multiplication mélanocytaire. Cela, il faut encore le démontrer !

Nous avons les moyens de le prouver. Si le déterminisme de la polarisation est effectivement inhibiteur, la mélanogénèse biochimique *globale*, témoin le plus fidèle de l'activité cellulaire, doit décroître avec une régularité parfaite tout le long de la ligne dorso-ventrale. Si l'augmentation paradoxale de la charge pigmentaire des cellules de la tache est due uniquement au ralentissement des mitoses, elle devra être *entièrement compensée* par la raréfaction des mélanocytes. Nous ne trouverons donc aucune accentuation dans la mélanogénèse globale !

Nos recherches vérifient entièrement cette prévision.

Technique

En utilisant les courbes de la densité mélanocytaire globale du derme superficiel (fig. 15), on arrive à répartir celle-ci en deux composantes — la densité *globale* des taches, d'une part, la densité correspondante de la teinte fondamentale, d'autre part. (Il s'agit d'une répartition *proportionnelle* selon les indices de la densité mélanocytaire superficielle donnés par les graphiques des fig. 16 et 17.) C'est ainsi qu'au dos de l'animal clair, sur 950 mélanocytes superficiels, 644 appartiennent aux taches, 306 seulement aux intertaches (les indices correspondants étant 105 et 50). Dans la région paraventrals, les proportions seront naturellement toutes différentes : sur 400 cellules superficielles, 275 se localiseront aux taches, 125 à la teinte fondamentale, etc.

En multipliant ces chiffres par les valeurs « volumétriques » correspondantes, nous évaluons la charge pigmentaire globale du système mélanique superficiel.

Les résultats de ce calcul sont résumés dans les graphiques de la fig. 28.

Les courbes II et TT représentent les variations de la mélanogénèse biochimique « tissulaire » (globale) en fonction de la polarisation dorso-ventrale.

Ces deux courbes sont d'une simplicité extraordinaire. L'élaboration pigmentaire — très faible dans la teinte fondamentale superficielle — baisse rapidement au niveau du dos, pour se stabiliser à un taux insignifiant ! L'inhibition, tout en étant très intense, évolue d'une façon étonnamment régulière.

Le graphique des taches est, lui aussi, excessivement simple : l'intensité de la mélanogénèse tissulaire décroît avec une régularité remarquable d'un bout à l'autre du graphique. Il n'y a donc, à *aucun*

moment, d'accentuation de mélanogénèse ! La preuve nous est acquise que l'augmentation initiale de la charge mélanocytaire (partie ascendante du graphique VT, fig. 25) dans la tache reposait *uniquement* sur le ralentissement de la multiplication cellulaire !¹⁾

De toutes nos courbes pigmentaires, le graphique de la mélanogénèse biochimique globale est le plus simple. Lui seul reproduit notre courbe fondamentale de la polarisation photométrique. Il est le seul qui suit fidèlement la courbe moyenne de l'étalement mélanocytaire (tache + intertache : 2) ! (Comparer la courbe de la mélanogénèse superficielle globale I + T avec le graphique correspondant de l'étalement AM, fig. 28.) Le caractère schématique de la courbe est dû au fait que l'élaboration biochimique du pigment est le test le plus fidèle, le test « absolu » de l'activité physiologique du mélanocyte !

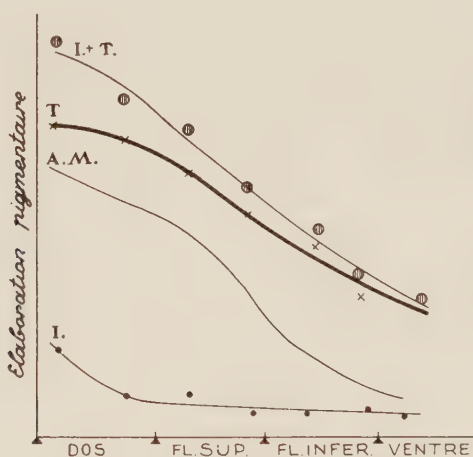


Fig. 28. — Mélanogénèse biochimique globale au niveau du système pigmentaire superficiel. Peau de l'*Axolotl*.

T = Graphique des taches ; I = Graphique de la teinte fondamentale claire ; AM = Arborescence mélanocytaire ; I + T = Mélanogénèse biochimique globale (tache + intertache).

¹⁾ Malgré l'enrichissement du mélanocyte isolé en pigment, sa raréfaction (ralentissement des mitoses !) est telle que la courbe résultante (mélanogénèse tissulaire) est nettement dégradante !

Si les derniers graphiques comportent encore une conclusion, celle-ci peut se résumer par l'énoncé suivant :

La polarisation dorso-ventrale du système mélanique de l'Axolotl repose effectivement sur l'accroissement régulier de l'inhibition cellulaire vers le ventre de l'animal.

La précision numérique apportée par les recherches exposées dans ce dernier chapitre nous fournit la preuve tangible des variations locales de l'activité cellulaire aux divers niveaux du dessin cutané de l'Axolotl. Le degré d'arborescence du mélanocyte dendritique — l'indice nuancé de l'activité métabolique de la cellule pigmentaire (loi de B a b a k) — montre que c'est au niveau des taches foncées que l'activité cellulaire est la plus prononcée; la teinte fondamentale claire (l'intertache) est, par contre, caractérisée par un abaissement notable de la vitalité mélanocytaire. Nous constatons, d'autre part, un ralentissement graduel de l'activité mélanocytaire vers les régions ventrales de la livrée. Cette conclusion est amplement vérifiée par l'étude du test fonctionnel le plus caractéristique, le plus fidèle de l'activité métabolique du mélanocyte — test de l'élaboration biochimique de la mélanine. La mélanogénèse, intense au niveau des taches foncées, faible dans la teinte fondamentale claire, s'atténue graduellement dans la direction ventrale. Si nous revenons maintenant à l'architectonique cellulaire du dessin, la signification des variations locales de la densité pigmentaire nous apparaît maintenant des plus claires. La formation des taches foncées résulte uniquement des conditions physiologiques locales particulièrement favorables au métabolisme cellulaire: le métabolisme actif des mélanocytes ramifiés conduirait à la fois à une pigmentogénèse chimique, à la prolifération locale des cellules mélaniques isolées. Ces mêmes conditions physiologiques étant défavorables dans la teinte fondamentale, cette dernière est caractérisée par un abaissement intense de l'activité vitale de la cellule chromatique cutanée entraînant une oligomélanie territoriale marquée. C'est en étudiant les mécanismes intimes de la régulation fonctionnelle du mélanocyte que nous allons aborder directement l'objectif principal de notre étude — la physiologie du dessin mélanique cutané.

TROISIÈME PARTIE

RÉGULATEURS PHYSIOLOGIQUES DE LA LIVRÉE MÉLANIQUE CHEZ L'AXOLOTL

La mélanisation tégumentaire de l'Axolotl est l'œuvre de deux antagonistes: le « nivellateur », le « différenciateur » chromatiques,

Dans le domaine morphologique, cet antagonisme se manifeste par l'opposition des réactions chromatiques: le « nivellateur » *assombrit* la livrée, tandis que le « différenciateur » exerce une action nettement *éclaircissante*!

La même opposition persiste dans la morphogénèse. Le « nivellateur » *exalte la vitalité* de la cellule pigmentaire (activation mélanocytaire). Le « différenciateur » *entrave* manifestement *toute activité* de la cellule pigmentaire cutané de l'Axolotl (inhibition pigmentaire).

Profondément différentes aussi sont les voies effectrices de ces deux antagonistes. Ce qui caractérise, en effet, le « nivellateur », c'est son action excessivement *diffuse*! Le « différenciateur », lui, est, par contre, très *sélectif*: son action est surtout locale.

Nous avons vu que l'existence du dessin mélanique est une résultante de ces deux antagonistes morphogénétiques — l'un diffus (activateur), l'autre local (inhibiteur). L'activité vitale du mélanocyte n'était autre chose que le reflet fidèle de l'*interférence* de nos deux antagonistes. Accentuée aux lieux de prédominance « nivellatrice » (taches, dos, animaux foncés), l'activité physiologique du mélanocyte est restreinte aux territoires soumis au régime « différenciateur » (teinte fondamentale claire, ventre, animaux clairs).

C'est la recherche de ces régulateurs fondamentaux de la mélanogénèse, leur identification physiologique qui fera l'objet de la troisième partie de ce travail. Nous analyserons tout d'abord les mécanismes qui règlent l'activité pigmentaire. Ce n'est que plus tard, lorsque nous aurons défini les conditions physiologiques indispensables au fonctionnement parfait de la cellule mélanique que nous aborderons le problème physiologique de l'inhibition mélanogène.

Le problème physiologique ne se limite cependant pas à l'identification des régulateurs fondamentaux de la pigmento-génèse mélanique. La physiologie « concrète » de la livrée de l'*Axolotl* ne peut guère ignorer le problème des *corrélations* fonctionnelles de deux régulateurs chromatiques fondamentaux. Nous concluons donc ce chapitre par un aperçu physiologique consacré au problème de coordinations centrales de nos régulateurs chromatiques.

CHAPITRE I^{er}

RECHERCHES SUR LA NATURE PHYSIOLOGIQUE DU FACTEUR NIVELLATEUR

Physiologie de l'activation mélanocytaire chez l'*Axolotl*

De nos deux régulateurs c'est le facteur « nivellateur » qui semble être le plus simple: il agit d'une façon très diffuse, ses manifestations sont excessivement apparentes. L'activation pigmentaire se traduit, en effet, par des réactions frappantes et facilement analysables. C'est donc le problème de l'activation mélanocytaire qui va inaugurer la recherche physiologique!

Les aspects histologiques de l'activation sont multiples et, en apparence, très complexes.

Histologie de l'activation

Nous partons dans ces recherches d'une livrée faiblement mélanisée. Il s'agit des animaux très clairs dont le système pigmentaire tout entier a été inhibé par le séjour permanent sur fond clair (animaux de 13-16 cm. élevés depuis leur naissance sur fond blanc). Chez un tel animal, la pigmentation est essentiellement *dermique*. Très faible dans le derme superficiel, elle est pratiquement inexistante dans l'épiderme: la présence des mélanocytes est ici exceptionnelle; le pigment malpighien est absent! Tous les mélanocytes sont d'ailleurs en contraction manifeste (fig. 29).

En plaçant un tel *Axolotl* sur fond noir, nous déclenchons une *activation pigmentaire* intense qui va transformer la robe claire, au dessin différencié, en livrée hyperpigmentée presque uniforme.

Suivons, étape par étape, cette évolution histologique. Elle débute par:

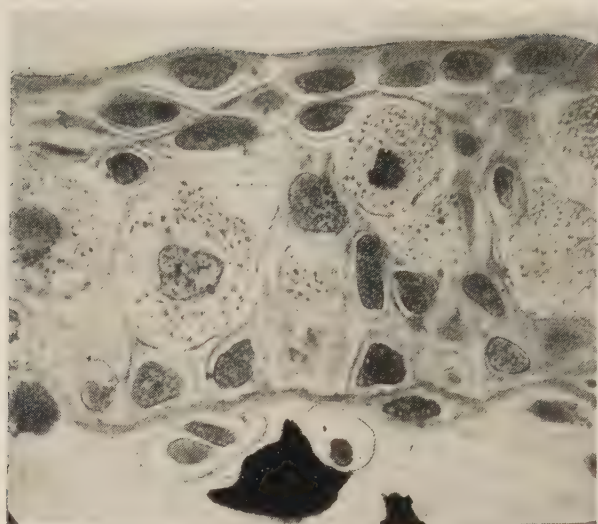
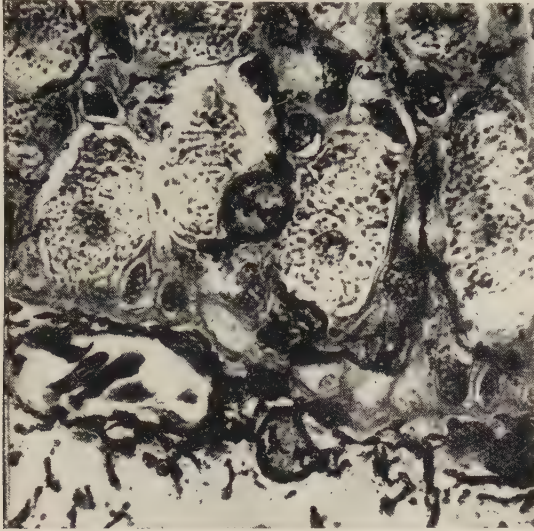


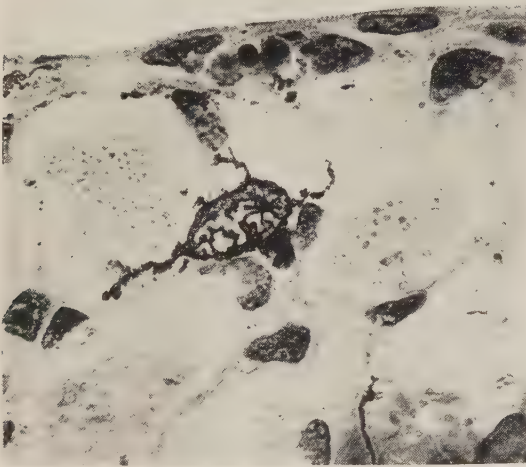
Fig. 29. — *Epiderme et derme superficiel de l'Axolotl oligomélanique (15 cm.).*
Mélanocytes exclusivement dermiques fortement contractés.
Epiderme privé de mélanine.

a) *La ramification des mélanocytes* auparavant contractés. Cette réaction est très précoce. Observée sur le vivant, elle est apparente 10 minutes après la mise sur fond noir. Ce sont les mélanocytes du derme *superficiel* qui répondent les premiers, et la réaction est particulièrement intense au niveau de mélanocytes *périvasculaires*. Dans les heures qui suivent, on voit la ramification de cellules pigmentaires devenir de plus en plus intense. Les mélanocytes qui se trouvent au contact des capillaires *entourent* par leurs arborescences les parois endothéliales: ils constituent ainsi de véritables *manchons chromatiques* (fig. 32 a-Cap.).

b) *Accentuation de la mélanogénèse.* — La ramification du mélanocyte est suivie de *l'activation de la mélanogénèse*. Bien que très arborescents, les mélanocytes sont encore très clairs au début de l'activation. L'élaboration rapide du pigment intracellulaire assombrit progressivement leur teinte. La ramification progressive aidant la dispersion du pigment intracellulaire augmente pourtant d'une façon ininterrompue; si, malgré cela, les arborescences nous paraissent plus sombres qu'auparavant, il faut croire que la mélanogénèse intracellulaire est intense!



A.



B.

Fig. 30. — *Prolifération mitotique des mélanocytes cutanés chez l'Axolotl clair soumis à l'activation pigmentaire. — (8^e jour du fond noir.)*

A. = Mitoses mélanocytiques dans les assises profondes de l'épiderme. Division simultanée du mélanocyte dermique et du dendrocyte récemment immigré dans l'épiderme.

B. = Mitose d'un mélanocyte intraépidermique superficiel.

c) *Multiplication mitotique des mélanocytes.* — Celle-ci est frappante: une véritable *épidémie de mitoses* s'installe dans le système mélanique de l'animal! Les prélèvements effectués le 8^e jour de l'activation révèlent une multiplication intense des mélanocytes superficiels. *Chaque* coupe histologique montre de nombreuses figures de divisions mélanocytiques les plus typiques (fig. 30). Cela est d'autant plus surprenant qu'il s'agit, dans nos expériences, d'animaux *relativement âgés* (15-16 cm.). Chez un animal normal — de teinte moyenne — de taille identique, les mitoses mélanocytiques sont excessivement rares!

L'épidémie mitotique est, d'ailleurs, transitoire. Vers le 16^e jour de l'activation, les divisions cellulaires se font plus rares.

d) *Migrations mélanocytiques.* — L'une des conséquences les plus saisissantes de l'activation pigmentaire est cependant la *mobilisation* des mélanocytes dermiques superficiels, leur *migration massive* dans l'épiderme!

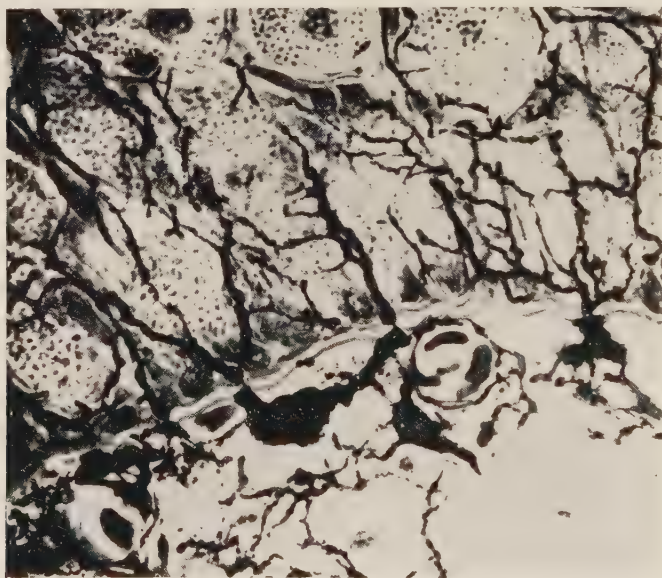


Fig. 31. — *Migration massive des mélanocytes dans l'épiderme de l'Axolotl clair le 8^e jour de l'action du fond noir sur l'animal.*

A noter l'extrême ténuité des interstices de la membrane basale dermo-épidermique à travers laquelle les arborescences mélanocytiques se frayent le passage dans l'épiderme. Le mélanocyte doit donc vaincre, dans son déplacement actif, des obstacles mécaniques considérables.

Les débuts de la migration sont discrets. On constate que les mélanocytes rameux des taches dorsales glissent quelques prolongements dans les interstices de la membrane basale dermo-épidermique. S'infiltrant activement par l'interstice à peine perceptible, le rameau développe dans l'épiderme, encore apigmenté, tout un système d'arborescences mélaniques (fig. 31) qui s'insinuent dans les canalicules interépithéliaux (fig. 32 a). La pigmentation épidermique ne s'arrête pas là! La migration continue. Le corps de la cellule mélanique dermique (le noyau y compris) traverse, à son tour, la basale (fig. 32 b). Par ses déplacements actifs, la cellule entière gagne enfin l'épiderme. Son origine dermique est encore trahie pendant quelque temps par un petit prolongement dermique (fig. 32 c). Bientôt, ce dernier vestige disparaît — l'ancien mélanocyte dermique est transformé en cellule pigmentaire intraépithéliale! Le grand mélanocyte aplati, aux arborescences larges et lamelleuses (cellule du derme superficiel), est transformé en petite cellule anguleuse aux fines arborescences s'étendant dans tous les sens dans l'épiderme de l'animal (fig. 60).

Comme nous le montre la fig. 31, il s'agit d'une migration *massive*: on voit s'élever du derme vers l'épiderme une véritable forêt d'arborescences mélaniques. Ce processus de « colonisation mélanocytaire » de l'épiderme dure encore longtemps: il conduit à la formation d'un réseau serré de mélanocytes « intraépidermiques » qui envahissent tous les canaux intercellulaires du revêtement épidermique de l'animal.

Nous ajouterons quelques mots sur la *topographie* de ces migrations. Nettement *influencées par la polarisation* dorso-ventrale, elles se limitent, dans leurs phases initiales surtout, aux *taches dorsales*. Avec les progrès de l'activation, nous voyons la migration se généraliser aux intertaches du dos. Elle s'étendra par la suite dans la direction ventrale tout en s'affaiblissant graduellement en intensité. Ce degré de la colonisation pigmentaire de l'épiderme ne sera donc jamais uniforme. La migration transbasale des mélanocytes, même plus tard, est d'autant *plus faible* qu'on s'approche davantage de la *ligne médio-ventrale* ! (fig. 33).

L'activation des mélanocytes profonds, leur migration *vers* l'épiderme est probable; sa démonstration est toutefois difficile. Les mélanocytes du derme profond se ramifient, leur mélanogénèse intracellulaire est manifestement augmentée. Si, malgré tout cela, leur densité apparente ne semble pas s'accroître, il faut supposer que la multiplication locale est

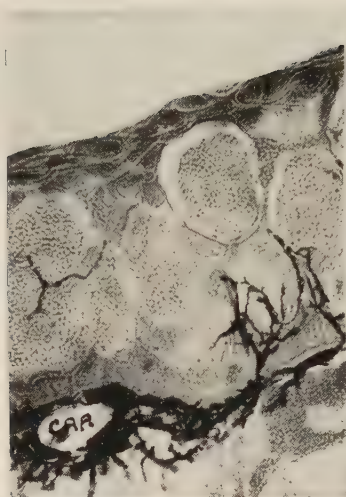


Fig. 32 A.

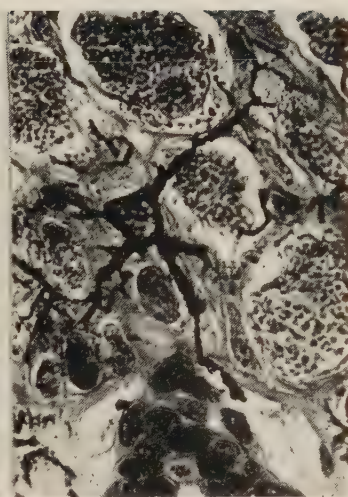


Fig. 32 C.

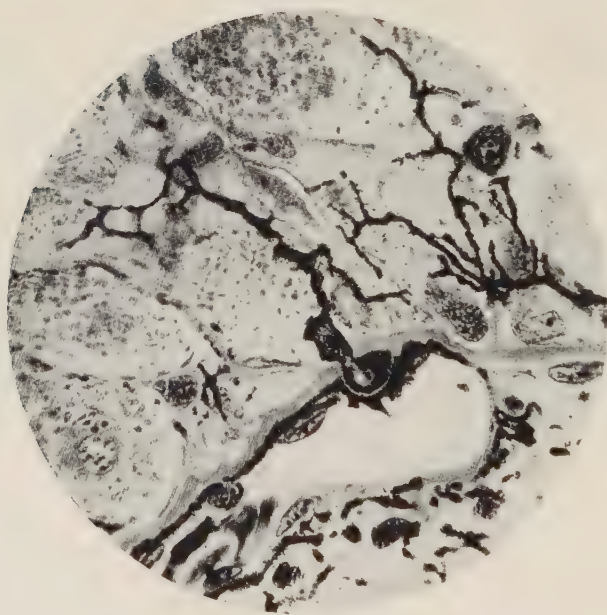


Fig. 32 B.

Fig. 32. — *Trois stades de la migration transbasale du mélanocyte dermique dans l'épiderme. Axolotl clair en activation pigmentaire.*

A. — Ramification intense de mélanocytes dermiques superficiels avec constitution des manchons pigmentaires péricapillaires. Infiltration des dendrites mélanocytiques qui du derme passent dans l'épiderme. Le corps du mélanocyte est encore entièrement dermique. — *CAP* = capillaire.

B. — Passage du corps cellulaire nucléé à travers la membrane basale ; le noyau s'étrangle, lors de ce passage, en « haltère » typique.

C. — Mélanocyte presque entièrement épidermique ; seul le prolongement inférieur traversant la basale témoigne de l'origine dermique de la cellule dendritique nouvellement immigrée.

masquée par leur migration vers le derme superficiel. Comment s'expliquer autrement ce fait vraiment surprenant: malgré l'activation mélanocytaire *générale* la densité des mélanocytes profonds peut même *diminuer*, et cela, d'une

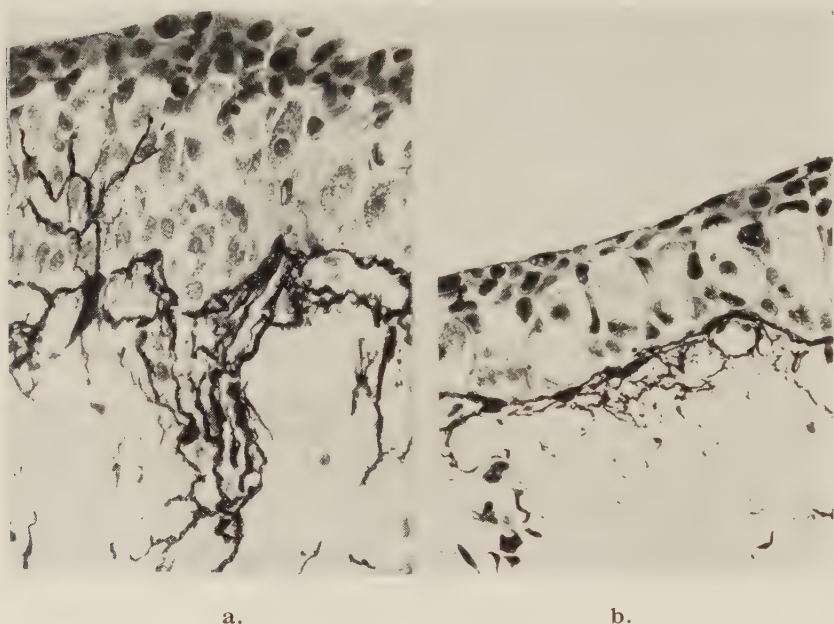


Fig. 33. — *Migration transbasale des mélanocytes dermiques et la polarisation dorso-ventrale de la livrée de l'Axolotl clair.*

a) Peau de la région dorsale : animal clair, le 5^e jour de l'action du fond noir. Ramification intense des mélanocytes dermiques avec migration débutante d'une cellule pigmentaire dont le corps se trouve encore dans le derme.

b) Même animal. Peau ventrale. Ramification des mélanocytes dermiques *sans migration* transbasale consécutive.

façon purement *transitoire*? On est bien obligé de faire appel à la migration polarisée des mélanocytes profonds vers le derme superficiel. Seul le manque de limites anatomiques entre les plans dermiques superficiel et profond rend cette constatation difficile.

Nous voyons, en effet, cette migration se manifester au niveau du derme *sous-cutané*. Chez l'Axolotl en activation mélanocytaire, on voit les cellules pigmentaires sous-cutanées

traverser activement la limitante collagène épaisse pour pénétrer dans le derme cutané proprement dit. Dans ce cas, la migration cellulaire vers la surface a été révélée par la délimitation nette entre les deux assises tissulaires superposées.

e) *Mélanisation malpighienne de l'épiderme.* — Nous arrivons maintenant au trait le plus singulier de l'activation pigmentaire chez l'Axolotl, à la mélanisation des cellules malpighiennes de la peau. Celle-ci est l'œuvre des mélanocytes *dendritiques* de l'épiderme. Ce sont, en effet, les mélanocytes récemment immigrés dans l'épiderme qui passent leur pigment à la cellule malpighienne de l'Axolotl! Nous allons donc décrire pas à pas les phases essentielles de ce processus surprenant.

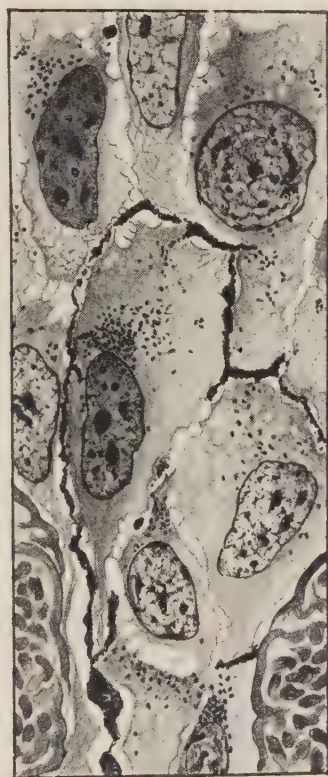


Fig. 34. — *Stades initiaux de la mélanisation malpighienne de la peau de l'Axolotl clair soumis à l'activation mélanocytaire.*

(5^e jour de l'action du fond noir. Prolongement pigmentaire du dendrocyte immigré inoculant du pigment à trois cellules malpighiennes voisines.)

Le mélanocyte dermique aux prolongements lamelleux, ayant traversé la basale a complètement changé de morphologie. Ce sont maintenant des cordons pigmentaires grêles, richement dichotomisés qui s'insinuent entre les cellules malpighiennes cutanées. Mais ce n'est pas seulement la morphologie cellulaire qui a changé, ce sont aussi les propriétés biologiques du mélanocyte. Ayant pénétré dans l'épiderme, le dendrocyte mélanique acquiert une propriété nouvelle: il est susceptible de *céder son pigment* aux cellules malpighiennes voisines!

Examinons une coupe de la peau dorsale d'un Axolotl au début de la mélanisation épidermique (5^e jour de l'activation par le fond noir). Nous voyons (fig. 34) un prolongement grêle d'un mélanocyte récemment immigré (le corps même du mélanocyte se trouve hors de l'image) entrer en contact cytoplasmique *intime* avec plusieurs cellules malpighiennes. On voit alors, à ces endroits précis, les grains pigmentaires du mélanocyte gagner le cytoplasme de cellules malpighiennes. La cellule centrale, par exemple, reçoit de la mélanine par deux points à la fois: l'un, à gauche, au voisinage du noyau, l'autre sur son pôle apical, par le second prolongement du même mélanocyte. Nous voyons à droite encore deux cellules malpighiennes en instance de mélanisation. Mais ici le pigment n'est pas encore accumulé au voisinage du noyau: il est encore dispersé au gré des contacts « dendrocyto-malpighiens ».

Ainsi donc, la pigmentation malpighienne de l'Axolotl est d'origine « exogène ». On ne trouve dans la cellule épithéliale aucune trace d'élaboration biochimique du pigment. La morphologie même de la mélanine « malpighienne » est — nous le verrons plus loin — fonction de l'état sous lequel le pigment lui est « cédé » par le dendrocyte mélanisateur!

Ces faits nous éloignent évidemment des opinions classiques qui admettent comme vérité première la mélanogénèse malpighienne « autochtone » (Bloch, 1927; Jeliaskowa, 1930).

Nous avons cependant pu montrer par l'expérience directe que la cellule malpighienne de l'Axolotl est réellement capable d'emmagasiner du pigment nettement exogène (Vilter, 1933).

En cultivant « in vitro » de l'épiderme apigmenté de l'Axolotl clair dans un milieu additionné de la mélanine oculaire de *Rana temporaria* (pigment à bâtonnets, nettement différent des grains mélaniques à peine ovales, de l'Axolotl):



Fig. 35. — Origine « exogène » du pigment malpighien de l'épiderme de l'*Axolotl*.

Pigmentation « in vitro » de cellules « malpighiennes » cutanées de l'*Axolotl* clair, cultivées en présence de la mélanine oculaire de *Rana temporaria*. Accumulation de grains pigmentaires exogènes dans les cellules périphériques de la lame épithéliale. Constitution des calottes mélaniques paranucléaires caractéristiques.

Ce pigment exogène, nous l'avons vu passer dans les cellules malpighiennes cultivées. Adsorbé par le cytoplasme périphérique, il se condensait secondairement dans les cellules épidermiques « in vitro » en constituant des calottes paranucléaires typiques (fig. 35).

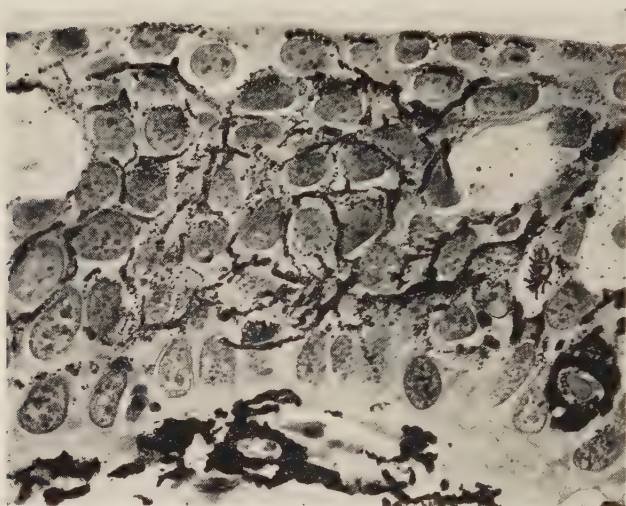


Fig. 36 a et b. — Deux stades successifs de la mélanisation expérimentale de la livrée chez l'*Axolotl* clair.

Fig. 36 a. — Clasmatose des terminaisons ultimes du mélanocyte rameux intraépidermique.

Les grains et les amas pigmentaires que l'on voit encore dans les canaux intercellulaires s'accumulent déjà dans les cellules malpighiennes voisines. (Seules les ramifications du dendrocyte ont été atteintes par la coupe. Le corps cellulaire lui-même se trouve dans les coupes voisines.)

Tels sont les stades initiaux de la mélanisation épithéliale. Augmentation progressive du nombre de mélanocytes immigrés (secondée d'ailleurs de divisions mitotiques de cellules devenues épidermiques!), leur arborescence croissante, multiplient les contacts avec des cellules malpighiennes. La mélanisation « secondaire », la pigmentation « passive » de l'épiderme fait donc des progrès constants. La charge pigmentaire « malpighienne » augmente sans arrêt.

Mais, bientôt, s'installe dans les téguments de l'Axolotl un régime pigmentaire nouveau. Vers le 14-16^e jour d'activation, on voit les mélanocytes dendritiques de l'épiderme changer d'aspect, et, avec eux, se modifier aussi la pigmentation malpighienne elle-

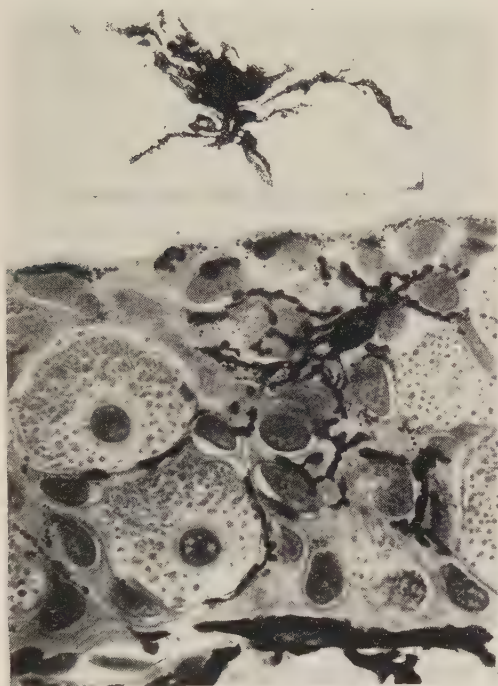


Fig. 36 b. — *Stade plus avancé. Les arborescences dendritiques sont nettement variqueuses.*

L'épiderme superficiel accumule des mottes mélaniques massives.
(La partie supérieure de la fig. se rapporte à la page 132.)

même! Les arborescences terminales du mélanocyte deviennent nettement *variqueuses*. Elles se disloquent bientôt en amas pigmentaires, en apparence, libres. Ces « fragments » pigmentaires ont une morphologie très irrégulière: de quelques grains accolés jusqu'aux petits amas pigmentaires compacts, nous y retrouvons tous les

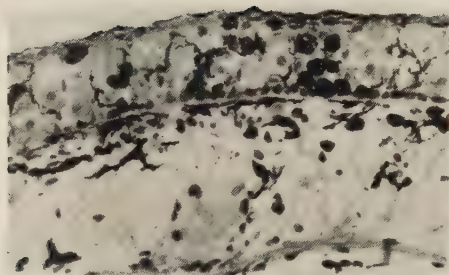


Fig. 37. — Dépigmentation « involutive » de l'épiderme chez l'*Axolotl* séjournant depuis deux mois sur fond noir.

Le pigment des mélanocytes « clasmatosés » s'accumule dans les volumineux mélanophages.

intermédiaires possibles. C'est à partir de ce moment qu'on voit aussi apparaître, dans les cellules malpighiennes voisines, les mêmes accumulations pigmentaires (fig. 36-38)! Les mitoses mélanocytiques deviennent rares. La phase ultime de l'hyperpigmentation épithéliale prend donc un caractère nettement *involutif*! Le mélanocyte se désagrège.

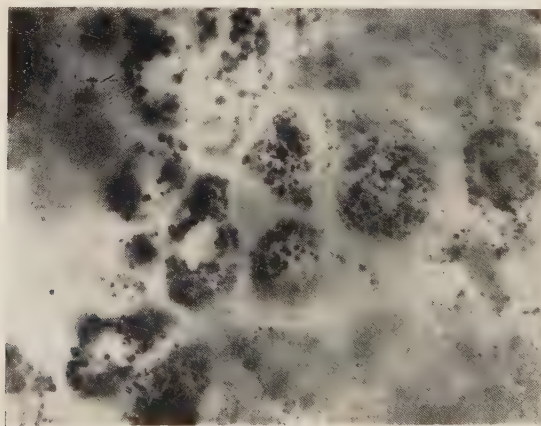


Fig. 38. — Vue « de surface » de l'épiderme de l'*Axolotl* clair soumis à l'activation pigmentaire intense. — (5^e semaine de l'action du fond noir.).

Mélanisation intense des cellules malpighiennes. Remarquer le caractère très hétéroclite des inclusions pigmentaires.

On voit alors apparaître, dans l'épiderme de l'Axolotl en « hyperpigmentation », de nombreux macrophages et des lymphocytes qui se chargent de quantités croissantes de la mélanine « libre » (fig. 39). Cette invasion « mélanophagique » est particulièrement évidente lorsqu'on cultive « in vitro » de la peau de l'Axolotl nettement hyperpigmenté. On voit alors émigrer dans le milieu de cul-

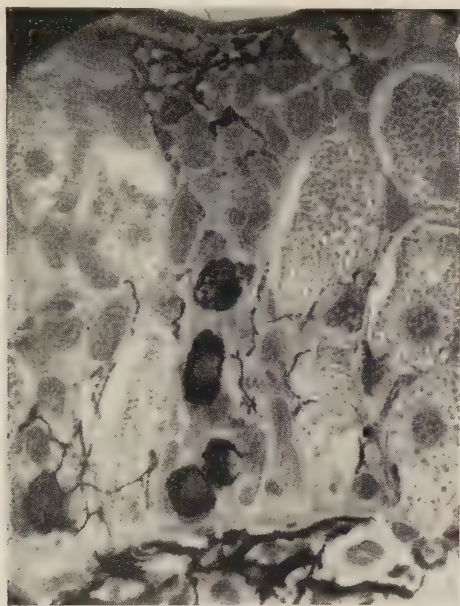


Fig. 39 a. — Mélanophages dans l'épiderme de l'Axolotl clair soumis à l'action prolongée du fond noir.

Remarquer le caractère nettement hétéroclite des agglomérations mélaniques dénotant clairement leur nature phagocytaire. Volumineuses mottes pigmentaires dans les cellules malpighiennes superficielles.

ture de nombreux lymphocytes mélanisés et des macrophages (du type réticulo-endothélial) chargés de quantités énormes de pigment phagocyté (fig. 39 b). L'observation suivie des cultures montrent que tous ces éléments partent de l'épiderme cutané.

Il nous reste à dire quelques mots au sujet de la polarisation pigmentaire de l'épiderme.

Le degré de la mélanisation malpighienne n'est pas en rapport *direct* avec la richesse de l'épiderme en dendrocytes « mélanisa-



Fig. 39 b. — *Aspect du mélanophage « sphérique » de l'épiderme de l'Axolotl hypermélanisé lorsque la peau est soumise à une culture « in vitro ».*

Cellule émigrée dans le plasma le 3^e jour de culture. Dessin d'après culture vivante.

teurs ». Ceux-ci, bien ramifiés d'ailleurs, existent encore au niveau des flancs inférieurs. Leurs arborescences sont au voisinage intime du cytoplasme malpighien. Mais le passage du pigment ne se fait pas ! La polarisation dorso-ventrale persiste donc dans l'épiderme de l'Axolotl hyperpigmenté, et c'est elle qui entrave la pigmentation malpighienne !

L'activation mélanocytaire revêt donc, chez l'Axolotl, un aspect très particulier. Dans sa première phase, que nous appellerons *progressive*, nous constatons :

1. Une ramification intense de tous les mélanocytes du derme ;
2. Leur migration très polarisée vers l'épiderme ;

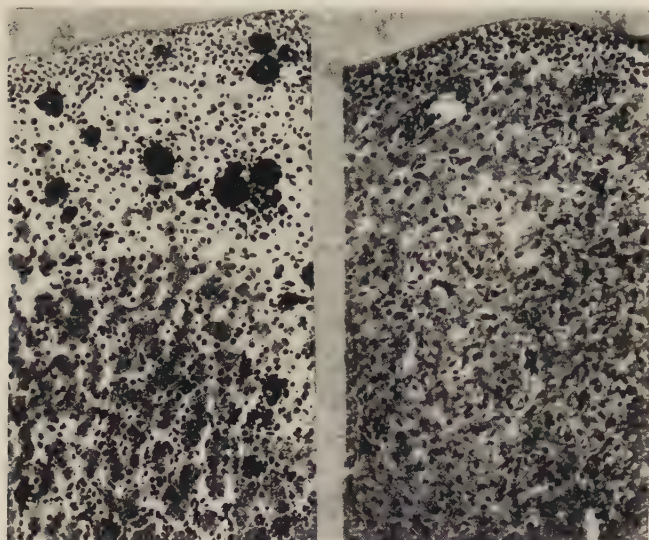


Fig. 40 A.

Fig. 40 B.

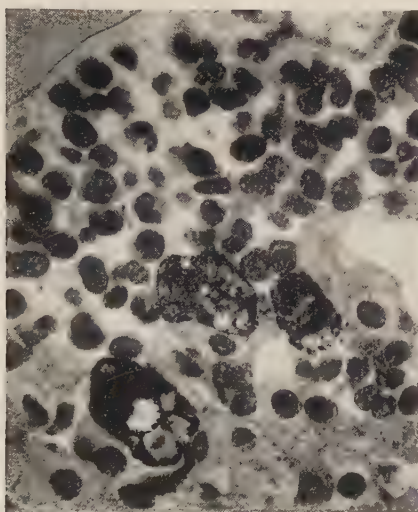


Fig. 40 C.

Fig. 40. — Accumulation du pigment phagocyté dans le système réticulo-endothélial du foie de l'Axolotl séjournant en permanence sur fond noir.

A = Corticale « lymphoïde » du foie de l'Axolotl très foncé ;

B = Corticale « lymphoïde » du foie de l'Axolotl clair ;

C = Aspect des mélanophages au fort grossissement (comparer avec la fig. 39).

3. Une multiplication mitotique intense;
4. Une mélanisation « secondaire » de cellules malpighiennes.

L'intensité de toutes ces réactions est nettement influencée par le dessin et la polarisation pigmentaires. Moins marqués dans l'intertache, ils s'affaiblissent progressivement vers les régions ventrales de l'animal.

Dans la seconde phase de la mélanisation — dans sa *période involutive* nous constatons:

1. L'apparition de nombreuses varicosités sur les ramifications mélanocytiques;
2. La dislocation (clasmatose) des arborescences pigmentaires suivie d'une *hyperpigmentation* malpighienne;
3. L'invasion de l'épiderme par des mélanophages et le transport du pigment phagocyté vers le système réticulo-endothélial (fig. 40) (foie). (A cette élimination « centripète » de la mélanine, il faut d'ailleurs ajouter l'élimination constante du pigment malpighien par desquamation épithéliale.);
4. La phase régressive est aussi caractérisée par une raréfaction marquée des mitoses mélanocytiques.

Déterminisme physiologique de l'activation mélanique chez l'Axolotl

Ce tableau histologique nous permettra l'identification facile des *effecteurs physiologiques* de l'activation pigmentaire. Fort nombreuses sont des substances susceptibles de reproduire les stades initiaux de l'activation — la ramification des mélanocytes. Aucune d'elles ne saura reproduire le *tableau intégral* de la mélanisation physiologique.

Il existe, pourtant, une exception. C'est celle de l'hormone *hypophysaire*. Seule son intervention est susceptible de provoquer une *hypermélanisation typique* des téguments. Il ne s'agit cependant pas là d'une substance biologique quelconque: la glande pituitaire intervient *certainement* dans la physiologie pigmentaire normale de l'animal. De là, à l'affirmation du déterminisme *exclusivement* hypophysaire de l'activation pigmentaire, il n'y a qu'un pas à faire!

Nous nous sommes imposé cette tâche en étudiant les répercussions morphogénétiques de *l'introduction massive* des hormones hypophysaires sur la pigmentation cutanée de l'Axolotl clair.

IMPLANTATIONS SOUS-CUTANÉES DE L'HYPOPHYSE

L'implantation homoplastique de la glande pituitaire entière à un Axolotl clair oligomélanique déclenche rapidement une hyperpigmentation intense des téguments, réaction, qui, dans *tous ses détails*, est absolument superposable à l'hyperpigmentation physiologique! Nous commencerons par les expériences *cruciales*, celles qui concernent l'hypermélanisation des Axolotls hypophysectomisés.

L'importance de l'hypophyse dans le maintien de la pigmentation normale est primordiale. L'ablation de la glande pituitaire déclenche, chez l'animal normal, un pâlissement cutané intense; le dessin s'atténue très fortement; le plus souvent il disparaît même totalement. Puisque la présence de l'hypophyse est indispensable au jeu normal des réactions pigmentaires, il est absolument indispensable d'étudier le rôle *morphogène* de l'hypophyse lorsqu'on l'implante à un animal, lui-même hypophyséoprivé.

a) — *Implantation de l'hypophyse à l'Axolotl hypophyséoprivé, l'animal séjournant à l'obscurité totale.*

Le séjour à l'obscurité totale est dicté par deux raisons:

1. La lumière agit directement sur les mélanocytes de l'Axolotl en les étalant (observations inédites);

2. On ne peut exclure « a priori » l'activation directe de l'hypophyse implantée par la lumière (J. Benoit, 1935-37).

Protocole expérimental

19. IX. 1936. Axolotl clair de 13 cm. provenant d'un élevage sur fond blanc. Dessin tacheté typique: taches gris-foncé excessivement contrastées; le fond est d'un vert-olive. Polarisation dorso-ventrale très nette.

Ablation totale de l'hypophyse. Séjour de l'animal dans l'obscurité totale.

20. IX. Animal maximalelement éclairci — la teinte générale est d'un jaune presque uniforme, le dessin est à peine apparent (les anciennes taches mélaniques sont représentées par des ombres à peine grises). Tous les mélanocytes sont en contraction maximale. Cet état est permanent. En effet, le:

28. IX., l'animal conserve intégralement sa teinte pâle uniforme. Insertion sous-cutanée d'une glande pituitaire entière provenant d'un Axolotl clair normal (14 cm.). Le greffon est introduit sous la peau céphalique.

45 min. après l'implantation: reconstitution *locale* du dessin. A l'endroit de la greffe, les taches redeviennent très noires, la teinte fondamentale reste, par contre, claire. Partout ailleurs, la pâleur uniforme de l'animal hypophysectomisé est intégralement conservée!

2 heures après l'implantation: La reconstitution du dessin normal est *générale*. La polarisation dorso-ventrale est très nette: les taches, foncées jusqu'à la zone « critique » des flancs supérieurs, pâlisent, vers les régions ventrales de la livrée; leur taille se réduit progressivement. La teinte fondamentale n'échappe pas, elle non plus, à la polarisation: elle s'éclaircit aussi à partir de la zone chromatique « critique ». Au niveau du ventre, la « moucheture » mélanique manque encore.

La peau recouvrant l'implant hypophysaire se distingue très nettement de l'ensemble de la livrée: ici le dessin, si net partout ailleurs, est effacé. Cela est dû à *l'assombrissement très diffus de la peau*: les taches aux contours flous se confondent avec la teinte fondamentale, elle aussi, très foncée.

Les jours suivants, on note l'accentuation générale de la pigmentation avec conservation de la polarité chromatique. Les taches dorsales sont devenues très noires. La moucheture est cependant étendue — elle apparaît maintenant au niveau du ventre.

Localement on constate maintenant une disparition totale du dessin tacheté: Au-dessus de l'implant hypophysaire, la peau de l'animal est uniformément sombre.

L'implantation de l'hypophyse à un Axolotl hypophyséoprivé *rétablit le dessin auparavant aboli*. Au point d'implantation, le dessin est, par contre, nettement *nivélé* grâce à l'hyperpigmentation diffuse des téguments.

La glande pituitaire implantée supplée donc entièrement à la déficience endocrinienne de l'animal. L'activation endocrinienne du greffon rétablit les équilibres hormonaux de l'animal, et cela conduit à la reconstitution de la livrée mélanique normale. C'est toutefois l'histologie de la repigmentation de notre animal qui nous prouve

que l'hyperpigmentation *physiologique* est, sans aucun doute, provoquée par la mise en activité de la glande pituitaire de l'animal.

Un prélèvement d'une bande cutanée dorso-ventrale fait au 3^e jour de l'implantation (il est fait à une distance considérable du greffon endocrinien!) nous révèle un tableau tout à fait caractéristique. Au niveau du *dos*, la réaction mélanocytaire est particulièrement intense: toutes les cellules, celles des taches aussi bien que celles de la teinte fondamentale voisine, sont considérablement ramifiées. Il y a donc là un *nivellement de la morphologie mélanocytaire* qui est très poussé. Nous constatons aussi le début de la migration transbasale des mélanocytes: quelques ramifications pigmentaires sont en train de pénétrer dans l'épiderme. Fait caractéristique — cette migration débute précisément au-dessus des taches dorsales. Les effets de l'implantation hypophysaire sont une réplique parfaite des stades initiaux de l'activation pigmentaire normale! Ce même parallélisme, nous le retrouvons dans toute l'étendue de la livrée.

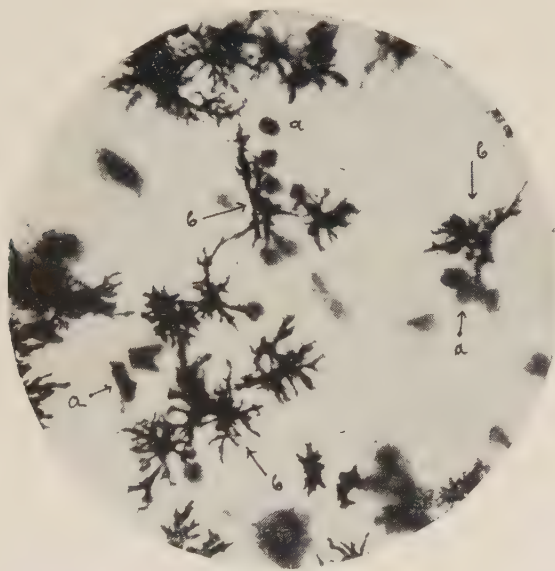


Fig. 41 a. — Réponse des mélanocytes dermiques à l'implantation hypophysaire *Axolotl* hypophysectomisé.

Étalement des mélanocytes dermiques *superficiels* aux flancs inférieurs de l'animal. Préparation totale de la peau des flancs inférieurs.

(Comparer avec la fig. 41 b.)

Examinons la peau au niveau des flancs supérieurs. De même que dans une activation pigmentaire physiologique, la réponse des cellules mélaniques n'a plus cette uniformité qui caractérise le dos: les taches réagissent par des étalements mélanocytiques bien plus intenses que les intertaches voisines; c'est aussi, au niveau des flancs supérieurs, que l'on voit une sensibilité particulière des mélano-



Fig. 41 b. — *Greffe hypophysaire chez l'Axolotl hypophysectomisé. Persistance de la mélano-constriction maximale au niveau du derme profond.*

(Les deux figures concernent le même point de la préparation; seule a varié la mise au point.)

a = mélanocytes du plan dermique superficiel; *b* = mélanocytes dermiques plus profonds.

cytes du derme « capillaire » — ils réagissent bien plus intensément à l'implantation que les cellules mélaniques du derme profond. Ce caractère « différentiel » de la réponse cellulaire s'accroît d'ailleurs progressivement: l'hypophyséo-résistance de l'intertache, tout en restant limitée à la teinte fondamentale (c'est-à-dire la persistance de la mélano-constriction malgré la présence de l'hormone hypophysaire), s'accroît progressivement dans la direction ventrale. Notons, enfin, que les migrations mélanocytiques sont pratiquement absentes dès qu'on dépasse la peau dorsale.

L'accentuation « polarisée » de l'hypophyséo-résistance des mélanocytes conduit d'ailleurs aux effets inattendus, aux réactions que l'activation physiologique ignore. Au niveau des flancs inférieurs, nous constatons ceci : les mélanocytes de l'intertache sont encore passablement contractés. Le seul endroit où la mélano-dilatation existe déjà, sont les taches; mais, fait remarquable, seuls les mélanocytes dermiques superficiels ont pu réagir à l'introduction des

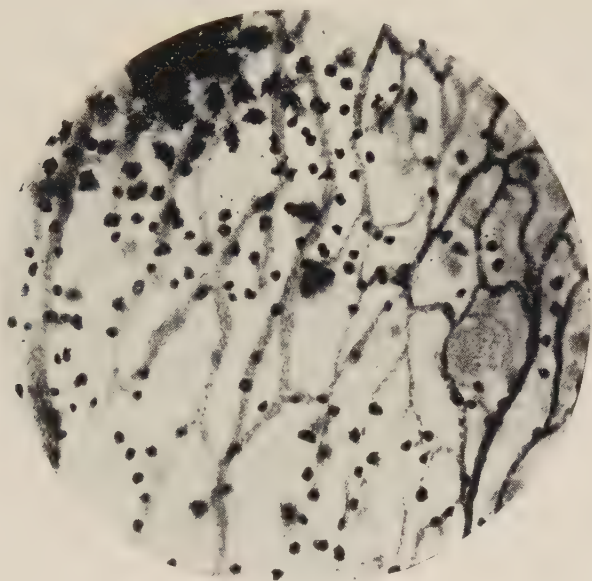


Fig. 42. — *Peau de l'Axolotl, le 5^e jour après l'hypophysectomie totale.*

Mélano-constriction intense malgré une vasodilatation généralisée.

hormones hypophysaires: les cellules pigmentaires profondes de la tache demeurent à l'état de contraction maximale! (Elles conservent donc, malgré la greffe, la morphologie caractéristique de cellules pigmentaires de l'animal hypophyséoprivé.) (fig. 41-42). Cette réaction n'est paradoxale qu'en apparence — elle confirme entièrement le point 2 de notre diagnostic (p. 118).

Nous retrouvons, dans cette description des stades initiaux de la régénération pigmentaire de l'animal hypophysectomisé, les *phases initiales de l'hyperpigmentation physiologique*:

1. Un étalement mélanocytaire qui respecte encore la différenciation du dessin;
2. La réactivité particulièrement accusée des cellules dermiques superficielles;
3. La migration des mélanocytes dans l'épiderme avec limitation de cette réaction à la peau dorsale!

Au 6^e jour de l'implantation, nous constatons, au niveau de la peau céphalique, une *migration massive* des mélanocytes dermiques dans l'épiderme. Une véritable forêt d'aborescences pigmentaires traverse la basale pour s'élever vers les assises superficielles de l'épiderme.

Vers le 11^e jour, un puissant réseau de mélanocytes intraépidermiques est constitué. Bien que, dans leur grande majorité, ces cellules sont déjà *entièrement épidermiques*, on constate encore la présence des mélanocytes en migration transbasale. Tous les mélanocytes intraépithéliaux sont excessivement arborescents. Leur cytologie « fine » est cependant modifiée d'une façon très caractéristique: au lieu de former des cordons pigmentaires lisses, toutes les arborescences sont maintenant nettement variqueuses!

Ce qu'il y a de frappant, c'est l'extension de la « clasmotose » pigmentaire aux mélanocytes *dermiques* avoisinant l'implant hypophysaire, la fragmentation des ramifications pigmentaires est ici d'autant plus *accusée* qu'on se *rapproche du greffon*.

On peut noter, dans les assises les plus superficielles de l'épiderme, une pigmentation *malpighienne* discrète. Elle apparaît au contact des aborescences ultimes des mélanocytes rameux de l'épiderme.

L'ensemble de cette description prouve incontestablement que l'implantation hypophysaire est susceptible de reproduire, dans ses moindres détails, une mélanisation cutanée et que celle-ci ne diffère en rien d'une activation pigmentaire physiologique! Cette activation se fait en absence complète de toute excitation physiologique: l'animal est hypophyséoprivé, il séjourne pendant toute la durée de l'expérience à l'obscurité totale.

La superposition rigoureuse de cette mélanisation « endocrinienne » avec l'activation physiologique ne laisse plus aucun doute sur la nature de l'« activateur » morphogénétique de la pigmentation chez l'Axolotl: *c'est la sécrétion hypophysaire elle-même!*

b) — *Implantation de l'hypophyse à l'Axolotl hypophysectomisé, l'animal séjournant à la lumière et sur fond blanc.*

L'hyperpigmentation est manifestement plus intense lorsque les porteurs de greffes séjournent pendant toute la durée de l'expérience à la lumière. Malgré l'action permanente du fond blanc, l'animal se mélanise irrémédiablement. L'uniformisation chromatique de la livrée est extrême. Au 5^e jour de greffe, l'Axolotl est d'un noir



Fig. 43. — *Migration massive des mélanocytes dans l'épiderme de l'Axolotl hypophysectomisé provoquée par l'implantation hypophysaire.*

Riche réseau pigmentaire épidermique; mélanisation intense des cellules malpighiennes superficielles. A gauche — vers la base malpighienne — volumineux mélanophage.

opaque. Les prélèvements histologiques montrent une migration massive et *permanente* de mélanocytes du derme dans l'épiderme (fig. 43). La densité du réseau mélanocytaire *dermique* est d'ailleurs extraordinaire. La migration est donc constamment équilibrée par une néoformation mélanocytaire. Mais le fait le plus frappant est l'hypermélanisation extraordinaire de l'épiderme « malpighien ». Pas une seule cellule n'en manque. Le réseau mélanocytaire de l'épiderme est d'une richesse telle que toute cellule malpighienne est

entourée de plusieurs arborescences dendritiques. Au contact de chaque arborescence, le pigment passe dans le cytoplasme malpighien. La charge pigmentaire de l'élément épithélial est considérable: comme nous le montre la figure, chaque cellule contient déjà une masse compacte de pigment rigoureusement périnucléaire (fig. 46)!



Fig. 44. — Stades successifs de la décoloration de l'Axolotl hypophyséo-privé après ablation de l'implant pituitaire.

TFN = Axolotl témoin séjournant sur fond noir. Gr. H. = Axolotl hypophysectomisé séjournant depuis l'implantation hypophysaire sur fond blanc (50^e jour de l'expérience).

Abl. Gr. I et II = Même animal le lendemain et 5 jours après l'ablation de l'implant endocrinien. Hyp. Av. = Axolotl hypophysectomisé et aveugle séjournant à la lumière.

De telles hyperpigmentations, la livrée normale, même très foncée, elle les ignore!

Toute cette hyperactivation mélanocytaire, c'est au greffon hypophysaire que nous la devons. L'ablation de la glande détermine un pâlissement progressif de l'animal, qui, en quelques jours, retourne à l'état d'un Axolotl hypophysectomisé — tous les mélanocytes se contractent de nouveau. La fig. 44 montre les étapes successives de

cette dépigmentation. Les coupes histologiques montrent que l'hypophyse implantée au 50^e jour d'expérience était richement vascularisée tout en conservant son histologie normale (fig. 45).

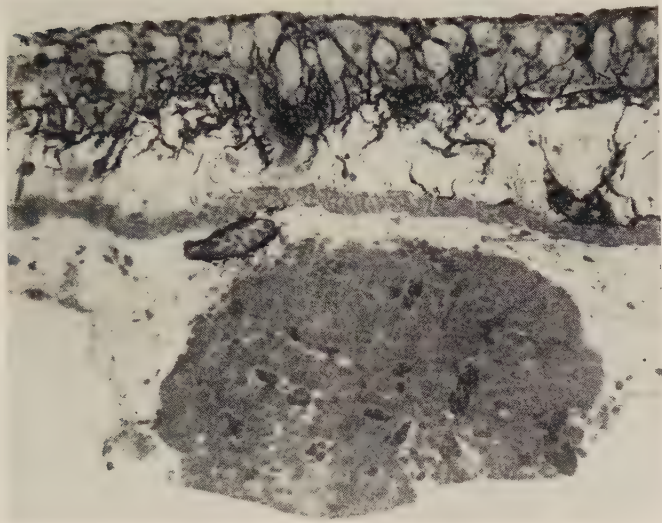


Fig. 45. — *Intégrité de l'hypophyse implantée prélevée le 50^e jour après la greffe.*

Vascularisation abondante de la glande.

c) — *Greffe hypophysaire chez les Axolotls normaux.*

A ces expériences, on pourrait cependant objecter qu'elles concernent exclusivement des animaux hypophyséoprivés donc l'organisme est en *déséquilibre endocrinien* profond. Cela nous a incité à étendre nos recherches aux Axolotls normaux.

Comme dans la série précédente, une partie des animaux était maintenue en obscurité totale, l'autre séjournait à la lumière mais sur fond blanc. L'implantation (hypophyse des Axolotls clairs) était toujours faite aux individus très clairs.

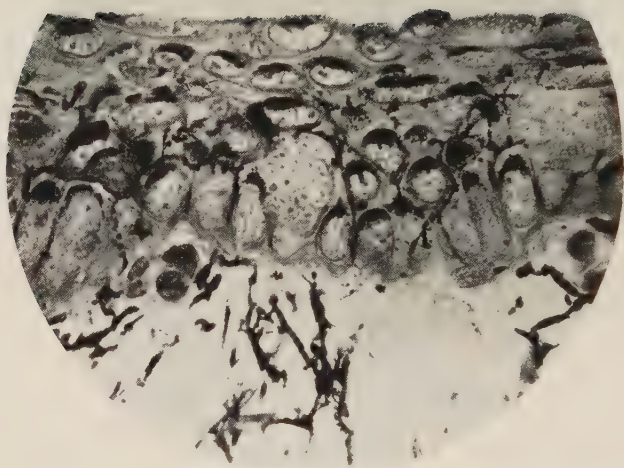


Fig. 46. — *Hypermélanisation malpighienne chez l'Axolotl hypophysectomisé.* — (50^e jour de l'implantation hypophysaire.)

Les résultats de cette série ne diffèrent pas sensiblement de ceux de la série précédente (animaux hypophysectomisés). Les progrès de l'hyperpigmentation ont, toutefois, été plus rapides, l'intensité de l'hyperpigmentation plus forte encore. C'est ainsi que le nivellement chromatique de la peau ne se limite plus au voisinage immédiat de

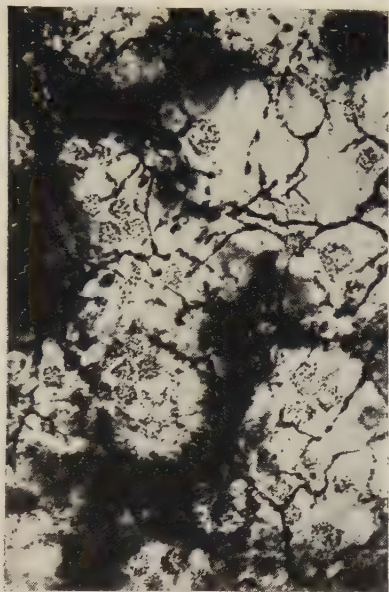


Fig. 47 a.

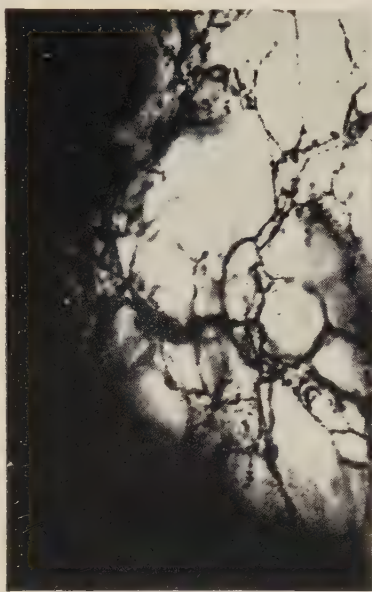


Fig. 47 b.

Fig. 47 a et 47 b. — Mélanisation épidermique chez l'*Axolotl* normal, porteur d'un implant hypophysaire et séjournant à l'obscurité totale. — (20^e jour de l'expérience.)

Fig. 47 a. — Peau dorsale.

Abondant réseau mélanocytaire intraépidermique accompagné d'une mélanisation malpighienne.

Fig. 47 b. — Peau des flancs inférieurs.

Réseau mélanocytaire intraépidermique sans pigmentation malpighienne consécutive.

l'implant hypophysaire — la livrée dorsale tout entière, les flancs de l'animal prennent une teinte noire presque uniforme, le dessin est aboli.

Nous soulignerons cependant un fait intéressant. La pigmentation cutanée, bien qu'elle soit provoquée par une implantation endocrinienne est loin d'une uniformité. Comme nous le montrent les fig. 47 a et 47 b, la mélanisation malpighienne, déjà notable au

niveau de la peau dorsale, manque entièrement aux flancs inférieurs et ceci malgré la présence des dendrocytes intraépithéliaux fortement arborescents. Nous reviendrons sur la signification de ces faits en étudiant le déterminisme physiologique de la mélanisation malpighienne. Cette polarisation de la pigmentation malpighienne est d'ailleurs absolument indépendante de l'action de la lumière, puisqu'il s'agit, dans le cas présent, d'un Axolotl séjournant à l'obscurité totale.

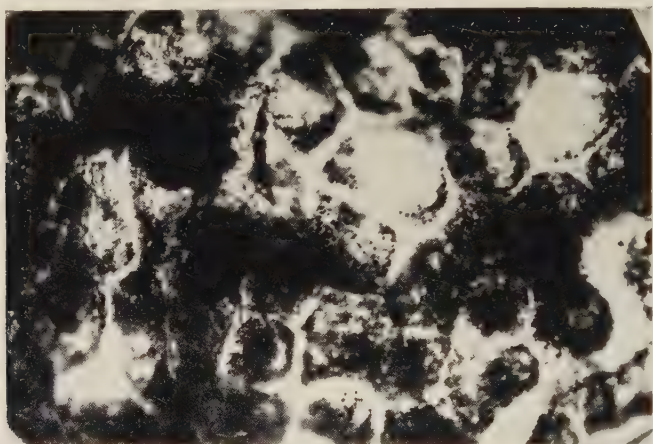


Fig. 47 c. — *Hypermélanisation « malpighienne » intense provoquée par une implantation hypophysaire.*

Axolotl hypophyséoprivé. Préparation totale de la peau, non colorée. La mise au point est faite sur l'épiderme superficiel.

Le séjour à la lumière exerce d'ailleurs sur l'hypermélanisation des animaux porteurs des greffons hypophysaires une influence nettement favorisante. Comme nous le montre la fig. 47 c, l'intensité de la mélanisation malpighienne accuse une ampleur ignorée des animaux normaux, même très fortement pigmentés.

Nature hormonale de l'activation

L'influence mélano-activante de l'hypophyse repose sur un mécanisme endocrinien. L'origine zoologique du greffon n'a aucune importance. Nous avons obtenu des activations mélanocytiques les plus caractéristiques avec l'insertion du matériel neuro-intermédiaire du chien adulte, par exemple.

Nous ne reproduirons pas les protocoles expérimentaux. Le seul fait digne de mention est *l'intensité de la phase involutive* de l'activation. La fragmentation des arborescences mélanocytiques est très accusée, elle est d'autant plus prononcée qu'on s'approche davantage du greffon. C'est ainsi que les mélanocytes les plus atteints par la clasmatose sont les cellules pigmentaires du *derme*, tandis que ceux de l'épiderme sont encore les moins touchés. Ils fonctionnent d'une façon tout à fait normale en pigmentant les cellules épithéliales superficielles. Cette topographie très particulière de la clasmatose (qui est exactement *l'inverse* de la normale, puisque dans ce cas la varicosité mélanocytaire caractérise surtout les cellules pigmentaires superficielles), prouve qu'elle est provoquée par l'action *directe* des substances hypophysaires sur la cellule chromatique de la peau; les cellules dermiques sont bien plus accessibles que les mélanocytes épidermiques à la diffusion tissulaire des hormones introduites par le greffon endocrinien sous-cutané.

L'intense fragmentation des mélanocytes dermiques ne signifie nullement la nécrose cellulaire. L'action de l'implant est transitoire (elle est limitée à 10-15 jours, temps de la résorption du greffon); les cellules dermiques « clasmatosées » reprennent peu à peu leur morphologie *normale*! L'intensité de la clasmatose, la précocité et l'ampleur de la phase « involutive » de l'hyperpigmentation sont manifestement liées à la libération *massive* d'hormones hypophysaires (résorption d'un greffon xénoplastique!).

Identification pharmacodynamique du facteur mélanisant

Les recherches classiques de Zondek, les travaux de Jores (1933) et de Dietel (1932-1933) nous montrent que ce sont les principes extraits de la « *pars intermedia* » de l'hypophyse qui possèdent au plus haut degré la propriété de dilater au maximum les mélanocytes contractés des Vertébrés à sang froid. Mais l'étalement n'est que le stade *initial* de l'activation. Il faut encore démontrer que c'est précisément cette hormone « mélanotrope » (« Melanophorenhormone » — des auteurs allemands) qui provoque *tout le tableau* de l'activation pigmentaire chez l'Axolotl.

Cette preuve nous est donnée par les effets de l'insertion sous-cutanée de la poudre post-hypophysaire commerciale (Choay). On sait, en effet, que cette préparation contient l'ensemble du lobe nerveux et la « *pars intermedia* » de la glande pituitaire du Bœuf.

Technique

La poudre est préalablement traitée (pendant 24 heures) par de l'alcool absolu dans le but d'élimination de substances histaminiques. Après dessiccation complète, la poudre est légèrement mouillée au Ringer: la pâte ainsi obtenue est alors introduite sous la peau de l'animal (5-10 mgr.). Les animaux ainsi traités étaient soit des Axolotls clairs du fond blanc, soit des individus préalablement hypo-

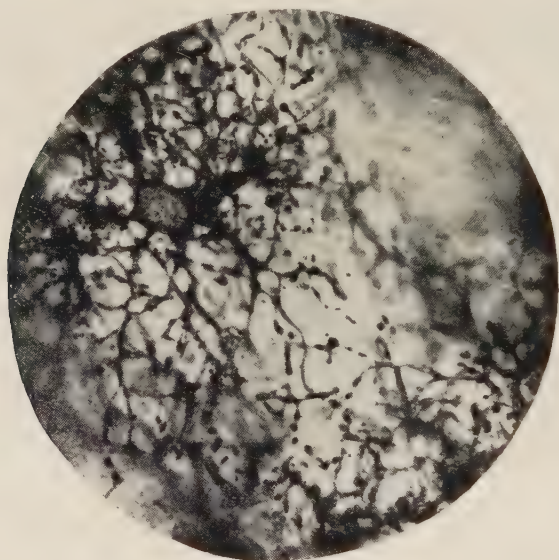


Fig. 48 a. — *Clasmotose dans un mélanocyte dermique consécutive à l'insertion sous-cutanée de la poudre « posthypophysaire » (Choay). — (3^e jour de l'implantation.) Axolotl hypophysectomisé.*

physectomisés (2 semaines avant l'expérience). Dans les deux cas, les suites expérimentales ont été sensiblement identiques. Nous ne mentionnerons donc que le cas des animaux hypophyséoprivés.

L'introduction du produit endocrinien est suivie du rétablissement du dessin tacheté (pratiquement aboli chez l'animal hypophysectomisé). Cette phase est transitoire. A partir du 2^e jour, la livrée s'assombrit au maximum — elle devient uniformément brune. La réaction dure 20-25 jours, puis, peu à peu, l'animal revient à la pâleur initiale.

L'étude histologique est des plus instructives. Dès le début, l'étalement mélanocytaire est des plus intenses. Mais il a un carac-

tère très spécial! Tous les mélanocytes dermiques entrent *d'emblée* dans la phase *involutive*! La clasmatose des arborescences atteint une intensité extraordinaire (fig. 48 a): tous les mélanocytes du derme semblent être littéralement dispersés en fines « gouttelettes ». Les cellules les plus atteintes ne sont d'ailleurs pas les mélanocytes du derme profond mais les cellules pigmentaires « *péricapillaires* » du derme *superficiel*. (Les prélèvements ont toujours respecté le



Fig. 48 b. — *Migration massive des mélanocytes dermiques dans l'épiderme de l'Axolotl hypophyséoprivé à la suite de l'insertion sous-cutanée de la poudre « posthypophysaire » (Choay). — (10^e jour de l'expérience.)*

Noter la reconstitution de la morphologie normale des mélanocytes comparativement à celle des premiers jours d'insertion endocrinienne (fig. 48 a).

« territoire d'insertion » — ils sont distants de 1 cm. au moins de ce point.) Il en est de même pour l'épiderme: les mélanocytes les plus proches de la basale épidermique sont en clasmatose marquée, tandis que les mélanocytes les plus superficiels présentent encore une structure normale.

Une localisation si particulière des zones de la clasmatose ne peut être due qu'à une seule cause: à l'action mélanotrope très intense des hormones, qui, en arrivant du point d'insertion assez éloigné de la poudre sont transportées par voie circulatoire — elles agiront donc *en diffusant à travers la paroi capillaire*. Ce sont les cellules pigmentaires les plus rapprochées — celles du derme « capillaire »

lui-même, celles des assises les plus profondes de l'épiderme qui seront les plus atteintes!

La phase « involutive » persiste pendant 10 jours. Il n'y a, pendant toute cette période, *aucune migration* mélanocytaire dans l'épiderme. A partir du 11^e jour, les mélanocytes, tout en restant étalés, reprennent leur morphologie normale — les varicosités disparaissent. Nous voyons alors s'amorcer une *migration massive* des mélanocytes vers l'épiderme suivie, d'ailleurs, d'une mélanisation malpighienne intense (fig. 48 b).

Ces faits prouvent donc que c'est bien une substance chimique très stable (alcool absolu — pendant 24 h.), une *hormone « mélanotrope »* qui est responsable de l'activation physiologique du système mélanique de l'*Axolotl*.

Mécanisme d'action de l'hormone mélanotrope

L'hormone hypophysaire provoque l'activation en agissant *directement* sur la cellule pigmentaire! Entre l'hypophyse et le mélanocyte, il n'y a aucun relais, ni nerveux, ni endocrinien.

L'hormone mélanotrope agit « *in vitro* » avec la même efficacité que « *in vivo* ». C'est l'étude pharmacodynamique du mélanocyte *isolé* qui nous en donne la preuve.

Technique

Les fragments cutanés de l'*Axolotl* clair, prélevés stérilement sont placés au milieu d'une petite goutte du plasma sanguin (Poulet ou Grenouille). Après avoir additionné ce milieu de culture de l'extrait de muscle de *Rana temporaria*, on étale la goutte sur la lamelle. La coagulation du milieu terminée, on retourne la lamelle sur une lame porte-objet creuse qui est alors lutée à la vaseline. Conservation à la temp. ordinaire à l'abri de la lumière.

Conservés dans de telles conditions, les mélanocytes du fragment, tout en restant à l'abri des coordinations neuro-endocriniennes de l'organisme, gardent très longtemps une vitalité parfaite. Toutefois, à partir du deuxième jour de culture, ils sont généralement très peu étalés. Si, par contre, on a eu soin d'ajouter au milieu de culture de l'hormone mélanotrope, tous les mélanocytes, sans aucune exception, sont à l'état *d'étalement maximal*. Le réseau pigmentaire, excessivement enchevêtré, est formé de mélanocytes

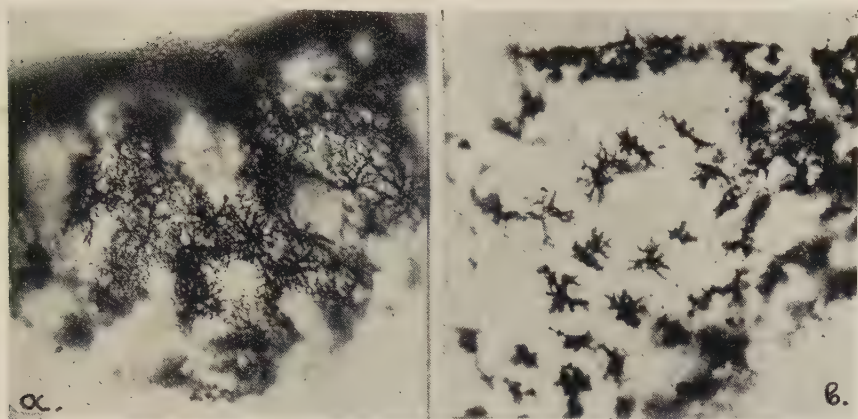


Fig. 49. — Action mélano-dilatatrice de l'hormone « interméidinienne » sur les mélanocytes dermiques de l'*Axolotl* séjournant dans une culture « *in vitro* ».

A droite, culture témoin — plasma sans extrait endocrinien : cellules légèrement étoilées.

fortement *variqueux* (fig. 49). C'est là l'une des réactions les plus caractéristiques du mélanocyte « hyperactivé » *in vivo*!

A cette preuve de l'action directe de l'hormone « mélanotrope », nous en ajouterons une autre, plus démonstrative encore. Il s'agit de la *reproduction in vitro* de la mélanisation « malpighienne »!

En ajoutant de l'hormone au 2^e ou 3^e jour de la culture, on peut suivre, sous le microscope, toutes les phases de ce processus remarquable.

La fig. 50 a nous montre un mélanocyte localisé *dans* une lame épithéliale (le territoire malpighien est en apparence, indivis; les grosses cellules sont les cellules de Leydig). Ses contours sont réguliers, les arborescences assez courtes sont d'ailleurs lisses. La seconde figure représente la même cellule 10 minutes après l'adjonction de l'hormone mélanotrope (1 cm³ d'extrait « post-hypophysaire » de Choay — dilué au 1/20^e). Le mélanocyte s'étale. Ses arborescences prennent toutefois d'emblée une allure nettement variqueuse. La formation des ramifications pigmentaires est généralement précédée d'une émission des grains pigmentaires isolés qui, par des mouvements de « va-et-vient » continuels assurent le transport du pigment mélanocytaire à la périphérie. Certains de ces trajets pigmentaires sont des précurseurs des arborescences



Fig. 50 a.



Fig. 50 b.

mélanocytiques variqueuses; d'autres évolueront d'une façon tout à fait différente. En circulant activement sur certains trajets, en apparence, préétablis, ils ne formeront jamais de prolongements compacts. *S'arrêtant dans leurs déplacements*, ils finissent par constituer des petits maillons très réguliers qui ne sont rien d'autre que les grains mélaniques bordant le noyau des cellules « malpighiennes »

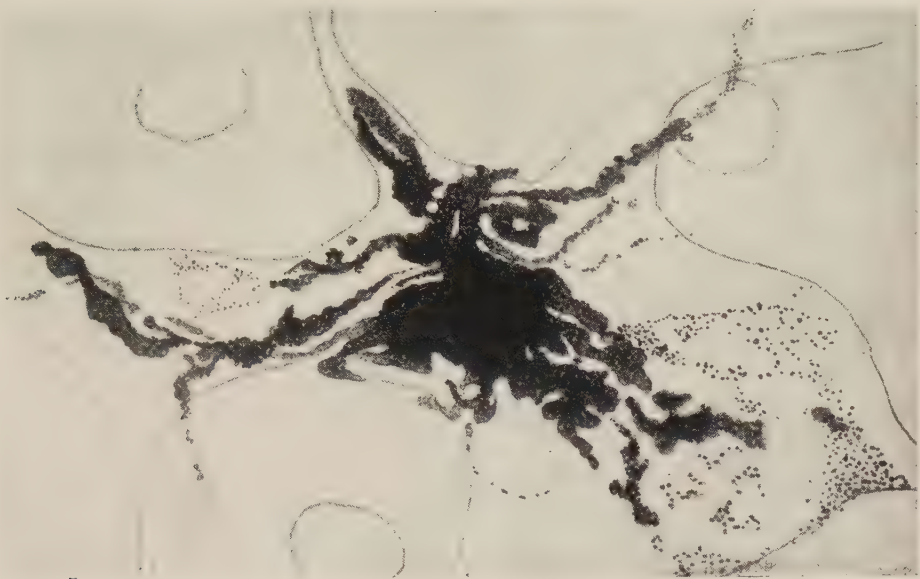


Fig. 50 c.

Fig. 50. — *Stades successifs de l'évolution morphologique du mélanocyte intra-épidermique de l'Axolotl soumis « in vitro » à l'action de l'extrait « intermédinien ».*

La cellule pigmentaire se trouve dans une lame malpighienne de la peau claire cultivée « in vitro ».

a = début de l'observation ; *b* = dans 33 min. ; *c* = dans 3 heures.

cultivées « in vitro ». La fig. 50 c nous montre l'état du mélanocyte à la fin de l'observation: en bas et à droite nous voyons, côte à côte, les arborescences variqueuses typiques et le pigment « dispersé » immobilisé au contact des cellules malpighiennes (3 h. d'action de l'hormone mélanotrope).

L'ensemble du mélanocyte rappelle étrangement l'aspect d'un dendrocyte mélanique dans l'épiderme d'un Axolotl hypermélanisé

(fig. 36)! La ressemblance n'est certes pas fortuite: « in vivo », comme « in vitro », l'effecteur de l'activation pigmentaire est, chez l'Axolotl, l'hormone mélanotrope de la glande pituitaire!

La physiologie de l'hyperpigmentation cutanée définit avec une précision suffisante la nature de l'agent « activant » de la morphogénèse de la livrée mélanique. Il s'agit d'une substance de nature endocrinienne véhiculée généralement par voie circulatoire et atteignant uniformément tous les mélanocytes de la livrée. Cette hormone hypophysaire est douée du pouvoir remarquable d'exalter toutes les manifestations dynamiques de la cellule pigmentaire de l'Axolotl, manifestations aboutissant toutes à l'hyperpigmentation tégumentaire. La nature endocrinienne de cette activation explique le caractère essentiellement « nivellateur » de l'hyperpigmentation. L'intensité surprenante des phénomènes d'activation au niveau des assises tégumentaires les plus superficielles s'explique par l'extraordinaire développement du réseau capillaire cutané dont l'emplacement, chez l'Axolotl, est très superficiel: c'est surtout par le plan capillaire de la peau que les hormones « intermédiennes » circulantes abordent les tissus cutanés.

La physiologie de l'activation mélanocytaire de l'Axolotl identifie le « facteur nivellateur » avec l'hormone hypophysaire. La pharmacodynamie de cette hormone nous montre que son action est directement cytotrope. C'est donc *uniquement par voie circulatoire*, en dehors de tout relais neuro-endocrinien, que l'hypophyse exercera son action morphogène. Il est alors tout naturel que le contrôle activateur soit dépourvu de toute sélectivité, ce sont là les raisons profondes de son action diffuse, nivellatrice, sur le dessin cutané de l'Axolotl!

La mise en évidence de la régulation hypophysaire des phénomènes pigmentaires n'éclaircit que très approximativement le problème de la formation du dessin cutané mélanique: l'activation endocrinienne agit uniformément sur tous les mélanocytes de la livrée — comment ce fait-il que cette influence ne se manifeste pratiquement pas avec la même ampleur sur toute l'étendue de la peau? Nous avons admis, provisoirement du moins, que la réponse nuancée des mélanocytes cutanés à l'activation résultait de l'intervention locale de l'inhibition mélanogène. Nous allons donc nous attaquer dès à présent au problème de la nature physiologique de cette inhibition.

CHAPITRE II

A. — RECHERCHES SUR LA NATURE PHYSIOLOGIQUE DU
FACTEUR DIFFÉRENCIATEUR

L'activation de la mélanogénèse repose, chez l'Axolotl, sur un mécanisme endocrinien. C'est l'hormone hypophysaire qui, par voie vasculaire, atteint tous les mélanocytes cutanés, c'est elle qui les incite à une activité vitale débordante.

L'existence du dessin, la polarisation chromatique régionale de la livrée de l'Axolotl, l'architecture si complexe du système mélanique cutané — tout cela nous a révélé un *fait capital*: l'efficacité de l'hormone hypophysaire n'est pas uniforme sur toute l'étendue de la livrée! Les expériences de la greffe hypophysaire en particulier nous ont clairement montré (p. 117) que la « *sensibilité endocrinienne* » des mélanocytes est manifestement *fonction de leur localisation*. Grande au niveau du dos et dans les taches, notablement plus faible dans la teinte fondamentale, cette sensibilité baisse régulièrement dans la direction ventrale.

Il y a donc un facteur *local*, antagoniste de l'hormone pituitaire, qui limite, en quelque sorte, la sensibilité endocrinienne de la cellule pigmentaire. Ce facteur, nous l'avons provisoirement défini comme le « *différenciateur* » chromatique. Il s'agit maintenant de préciser sa nature physiologique!

Nous nous trouvons en présence de deux solutions possibles. Ou bien:

a) La sensibilité endocrinienne du mélanocyte est *une constante biologique*, caractéristique *immuable* de chaque cellule pigmentaire (Woronzowa, Blacher, 1921).

Dans ce cas, les causes de la formation du *dessin* sont nettement *intrinsèques*: elles dépendent uniquement des propriétés « *constitutionnelles* » de diverses cellules mélaniques de la peau. Ou bien:

b) Les mélanocytes cutanés sont dépourvus de toute sensibilité endocrinienne sélective. Dans ce cas, l'influence diffuse du facteur « *mélanotrope* » est *localement contrebalancée* par un régulateur physiologique spécial qui *entrave l'activité* de la cellule mélanique cutanée.

L'expérience seule peut nous dire laquelle de ces deux interprétations traduit la réalité physiologique!

Réfutation de l'hypothèse des sensibilités endocriniennes sélectives du mélanocyte cutané

Nous savons que la polarisation dorso-ventrale de la livrée se traduit par l'accroissement régulier de l'hypophyséo-résistance des mélanocytes vers le ventre de l'animal (p. 116-117). Si cette sensibilité « différentielle » est une constante biologique du mélanocyte, nous devrions la retrouver *intégralement* lorsque l'emplacement normal du tissu pigmenté a été profondément modifié par un artifice expérimental. Nous avons vu, par exemple, que, dans une bande cutanée, les mélanocytes se contractaient régulièrement dans la direction ventrale. Si nous greffons une telle bande dorso-ventrale *en inversant son orientation normale*, la polarité chromatique *initiale* devrait être *intégralement maintenue*: l'extrémité « ventrale » du greffon se trouvant alors sur le dos de l'animal devrait conserver sa teinte claire, l'extrémité dorsale, transposée sur le territoire ventral, devrait se détacher en sombre sur la peau claire environnante!

Passons à l'expérience elle-même

a) — INVERSION EXPÉRIMENTALE DE LA POLARITÉ CHROMATIQUE NORMALE DANS LES GREFFONS CUTANÉS AUTOPLASTIQUES

1. — *Inversion de la cytomorphologie normale.*

Axolotl clair (15 cm.). Dessin et polarité dorso-ventrale typiques. Une bande dorso-ventrale correspondant à deux myomères voisins, après avoir été complètement détachée du corps par quatre incisions franches, est aussitôt réimplantée « in situ ». Son orientation habituelle est, toutefois, inversée: c'est le bout dorsal qui repose sur les flancs inférieurs de l'animal; c'est l'ancienne peau ventrale qui se placera sur le dos de l'Axolotl.

L'opération est très simple. Narcose profonde à l'uréthane. L'animal est opéré hors de l'eau. La bande cutanée, découpée à l'aide de ciseaux fins à iridectomie est ensuite délamainée du plan musculaire. Replacée dans la plaie, elle s'y maintient généralement par simple adhérence et le sang coagulé. Il est cependant utile, surtout en cas de greffons très étendus, d'entourer l'animal opéré dans une compresse humide serrée à la pince — la bande maintient en place le greffon. L'Axolotl opéré est maintenu dans une chambre humide (il y reste immobile!) pendant 30 min. — il peut ensuite être remis dans l'eau.

L'éclaircissement postopératoire passé, nous constatons (à partir du 3^e jour de l'expérience) la recoloration du greffon. Elle est due au réétalement des mélanocytes du greffon. Cette réaction n'est cependant *pas uniforme* — l'intensité locale de la mélano-dilatation est nettement influencée par le « terrain » tissulaire nouveau. Ce

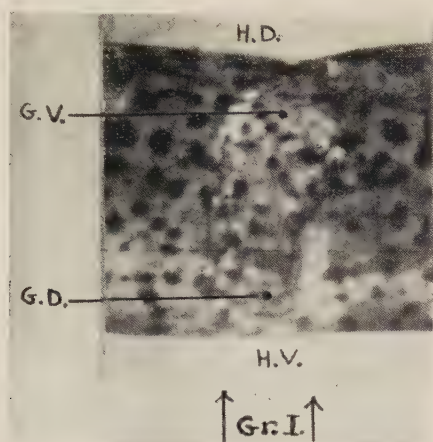


Fig. 51. — Pigmentation de taches mélaniques dans un greffon cutané dorso-ventral implanté « *in situ* » avec polarisation initiale inversée. — (6^e jour d'expérience ; séjour — fond blanc.)

G.V. — G.D. indiquent la polarisation d'origine de la bande cutanée greffée : G.D. = extrémité dorsale du greffon ; G.V. = extrémité ventrale du greffon ; H.D. = Dos du porteur de greffe. H.V. = Ventre du porteur de greffe.

Les anciennes taches ventrales du greffon ont pris, malgré leur oligomélanie initiale, une teinte foncée se harmonisant avec des taches dorsales voisines. Les anciennes taches dorsales situées sur les flancs inférieurs de l'hôte, bien que riches en pigment, restent claires grâce à la mélano-constriction.

sont les taches des régions *supérieures* du greffon (donc les anciennes taches *ventrales* (!)) qui *dévancent* les taches de la partie inférieure du greffon. Malgré leur oligomélanie manifeste (voir la partie statistique de notre travail), ces taches nous apparaissent nettement plus foncées que les taches « inférieures » du greffon qui, pourtant, sont formées de cellules *d'origine « dorsale »* ! Comme nous le montre la photographie de la fig. 51, les petites taches ventrales transplantées sur le dos ont acquis au 5^e jour de l'expérience la teinte foncée des taches dorsales « *in situ* » ; les taches dorsales

«transplantées» aux flancs inférieurs sont, par contre, manifestement plus claires que les taches dorsales normales. Ces différences s'accroissent encore lorsque la circulation sanguine dans le greffon est complètement rétablie.

L'examen microscopique de mélanocytes sur l'animal vivant montre que ce sont les *anciens mélanocytes ventraux qui sont les plus étalés*; la mélanodilatation des anciens mélanocytes du dos est *nettement déficiente*!

Ainsi donc, en absence avérée de toute réaction chromatique provoquée (l'animal continue à séjourner pendant toute la durée de l'observation sur le même fond blanc!), nous constatons une inversion totale de la polarisation cytomorphologique de la bande cutanée. L'ampleur de la mélano-constriction n'est donc pas une constante cellulaire: elle peut être profondément modifiée par une simple transplantation de la peau.

L'évolution histologique du greffon confirme cette conclusion. Au 14^e jour d'expérience, les mélanocytes de la partie supérieure du greffon sont *excessivement ramifiés*; bien que très rares (il n'y a pas eu de néoformation pigmentaire — fond blanc!), ils se rejoignent mutuellement pour constituer un réseau mélanocytaire complet doublant le réseau capillaire du greffon. Les anciens mélanocytes dorsaux (partie inférieure du greffon cutané inversé), bien que très nombreux, restent entièrement disjoints: ils sont tous en contraction moyenne!

Il est donc certain que chez l'*Axolotl* normal, la contraction progressive des mélanocytes vers les régions ventrales de la livrée n'est pas due à la réactivité « constitutionnelle » spécifique des divers mélanocytes cutanés. L'expérience montre que le mélanocyte habitant normalement la peau ventrale, par exemple, n'est pas moins sensible à la mélanodilatation qu'un mélanocyte dorsal! Si, dans des conditions normales, la cellule pigmentaire du ventre se montre mélanotroporésistante, cela ne dépend point de sa nature particulière — sa sensibilité endocrinienne est fonction de propriétés particulières du terrain tissulaire. L'expérience nous le prouve.

2. — *Inversion de la réactivité mélanocytaire normale des greffons cutanés chez l'Axolotl clair.*

Les suites de l'expérience nous montrent que non seulement la forme mais encore la *réactivité physiologique des mélanocytes* a été, elle aussi, *totale et inversée*.

Nous avons vu que, chez l'Axolotl normal, il existe une certaine hiérarchie dans les réponses mélanocytiques. Lors de l'activation pigmentaire, ce sont toujours les taches et les régions dorsales qui réagissent les premières; la teinte fondamentale claire et les régions ventrales, en général, se remarquent par des réponses nettement plus torpides.

C'est cette *sensibilité à l'activation* qui est totalement *inversée* dans notre greffon.

Le 14^e jour de l'expérience, l'animal est déplacé du fond blanc sur un fond *gris*. Le lendemain, l'animal est nettement assombri. Le greffon suit la réaction chromatique générale. Mais, fait remarquable, ce sont les anciens mélanocytes « *ventraux* » qui se révèlent de loin *les plus sensibles à l'activation* pigmentaire (fond blanc fond gris!). C'est, en effet, dans la partie supérieure du greffon que les progrès de l'étalement mélanocytaire sont les plus marqués — les cellules pigmentaires d'« *origine dorsale* » ont à peine réagi!

Remarquons, d'ailleurs, que l'inversion de la sensibilité mélanocytaire normale ne se limite point à l'activation pigmentaire. L'animal placé, le 20^e jour d'expérience sur fond blanc, s'éclaircit de nouveau. Mais ce sont les anciennes cellules pigmentaires *dorsales* qui, maintenant, se contractent les premières! La sensibilité mélanocytaire aux influx mélano-constricteurs a donc été, elle aussi, totalement inversée.

3. — *Inversion de la polarité architectonique du système pigmentaire (inversion des courbes densitométriques).*

Nous allons montrer, dans une observation nouvelle, que l'inversion de la sensibilité endocrinienne normale peut même aller très loin. Dans un greffon cutané autoplastique à polarité inversée, les *potentialités prolifératrices* des mélanocytes cutanés sont, elles aussi, profondément modifiées.

Lorsqu'on soumet un Axolotl clair à l'activation pigmentaire, c'est au niveau de mélanocytes dorsaux que l'hyperpigmentation est plus marquée (p. 112); elle diminue régulièrement vers les régions ventrales. Plaçons un Axolotl clair porteur d'un greffon cutané à polarité « *inversée* » sur un fond noir. Après un séjour de 2 mois, notre animal, tout entier, est excessivement foncé.

Examinons maintenant la distribution des mélanocytes dans le greffon: nous obtenons une série de courbes densitométriques (fig. 52), qui, toutes, nous montrent ceci: ce sont les anciens mélanocytes *ventraux* qui ont été *les plus affectés par l'activation pig-*

mentaire! Les graphiques de la densité mélanocytaire globale (DGI), ceux de la densité pigmentaire superficielle et profonde — tous, ils sont nettement ascendants vers les *régions ventrales* du greffon. Ce sont donc les mélanocytes d'« origine ventrale » qui

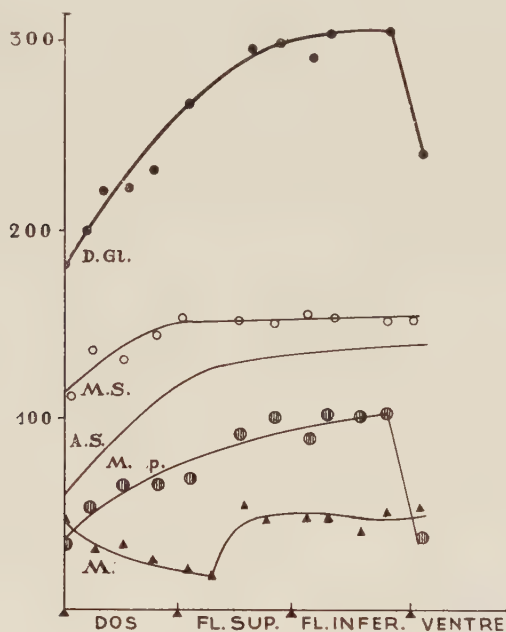


Fig. 52. — *Architectonique mélanocytaire d'une bande cutanée dorso-ventrale soumise à l'activation pigmentaire après l'inversion totale de sa polarité normale.*

L'augmentation de la densité pigmentaire du greffon autoplastique est d'autant plus forte qu'on s'approche davantage des anciennes régions ventrales de la bande tégumentaire.

DGI = densité mélanocytaire globale ; MS = mélanocytes dermiques superficiels ; Mp = mélanocytes dermiques profonds ; M = mélanocytes intraépithéliaux ; AS = courbe de l'activation mélanique concernant le système pigmentaire superficiel de la peau.

se sont multipliés le plus intensément ! La courbe d'activation (rapport des densités pigmentaires superficielles après et avant l'activation) des mélanocytes superficiels est, à cet égard, particulièrement démonstrative : la multiplication cellulaire a été d'autant plus intense que les mélanocytes, *par leur origine*, étaient plus proches de la ligne médio-ventrale (courbe AS de la fig. 52) !

L'examen des courbes partielles confirme d'ailleurs l'inversion totale de la réactivité morphogénétique normale des mélanocytes du greffon.

Nous avons vu que l'un des signes les plus caractéristiques de l'activation pigmentaire était l'augmentation du rapport MS/MP (prédominance des mélanocytes superficiels). Examinons la peau ventrale d'un Axolotl *normal* hyperpigmenté: ici le rapport MS/MP est égal à 1,4. La même peau activée sur le *territoire dorsal* (extrémité supérieure du greffon inversé!) est caractérisée par un indice MS/MP excessivement élevé: il est égal à 5!

Tel est le second signe de l'activation intense des mélanocytes ventraux.

L'examen plus attentif des graphiques nous révèle d'ailleurs que la baisse ultime de la densité mélanocytaire globale (extrémité B de la courbe D. Gl.) est due à une baisse intense de la densité mélanocytaire *superficielle*: selon toute probabilité, elle résulte d'une migration intense des mélanocytes sous-épidermiques dans l'épiderme « ventral » en activation pigmentaire. Nous constatons, en effet, que l'épiderme de l'ancienne peau ventrale est très riche en mélanocytes!

b) — ÉCHANGE DE GREFFONS CUTANÉS ENTRE LE DOS ET LE VENTRE DE L'ANIMAL

Nous ne citerons ces expériences que pour montrer quelques figures caractéristiques. Par leurs résultats, ces expériences se superposent entièrement à celles de la série précédente. Les mélanocytes ventraux, s'adaptant au territoire dorsal, acquièrent une morphologie nouvelle: ils se ramifient intensément, leur charge mélanique augmente, ils émigrent dans leur propre épiderme (cette migration est absente dans la peau ventrale restée « in situ »). Les mélanocytes dorsaux transplantés sur le ventre se contractent plus ou moins et demeurent figés dans cet état.

La sensibilité endocrinienne est naturellement inversée: les mélanocytes ventraux greffés réagissent comme les cellules pigmentaires *dorsales*. Les mélanocytes dorsaux greffés sur le ventre se comportent comme les cellules « ventrales » typiques. Cela est vrai pour l'activation aussi bien que pour l'inhibition pigmentaire.



Fig. 53.



Fig. 54.



Fig. 55.



Fig. 56.

Fig. 53 à 56. — Modification de la sensibilité endocrinienne des mélanocytes de l'*Axolotl* consécutive aux changements de leur topographie cutanée habituelle.

Fig. 53. — Arborescences des mélanocytes ventraux « *in situ* » chez l'*Axolotl* clair ayant séjourné 10 jours sur fond noir.

Fig. 54. — Accentuation de la « sensibilité endocrinienne » [hypophyséotrope des mêmes mélanocytes lorsque la peau ventrale a été préalablement transplantée au niveau de la peau céphalique dorsale de l'animal. — (10^e jour de l'action du fond noir.)

Fig. 55. — Même animal. — Contraction des mélanocytes ventraux demeurés « *in situ* » lorsque l'*Axolotl* est placé pendant 4 jours sur fond blanc.

Fig. 56. — Atténuation de la mélano-constriction réflexe dans les cellules pigmentaires ventrales transplantées sur la tête de l'animal.

Les fig. 53 à 56 illustrent les modifications profondes de la réactivité des mélanocytes « ventraux » transplantés sur les territoires dorsaux. Il va sans dire que les cellules pigmentaires « dorsales » transplantées sur un territoire ventral de la livrée manifestent des modifications de caractère diamétralement opposé: leur sensibilité à l'activation hypophysaire s'atténue considérablement, tandis qu'elles obéissent très promptement à toutes les influences mélanconstrictrices. Le seul fait de transplanter la peau dorsale sur un territoire ventral suffit donc pour que les cellules mélaniques dorsales s'assimilent complètement aux mélanocytes ventraux normaux. Le caractère diamétralement opposé des variations de la sensibilité mélanocytaire (accentuation de la réactivité « intermédiniene » lorsque la transplantation se fait sur le territoire dorsal, diminution de cette même sensibilité lorsque la cellule est portée sur un territoire ventral) élimine complètement l'idée que ces variations résultent du fait même de la transplantation — le seul facteur déterminant paraît être représenté par la nature du territoire d'implantation!

L'hypothèse des sensibilités endocriniennes est donc catégoriquement infirmée par toutes nos expériences. La réponse sélective des mélanocytes cutanés à l'activation pigmentaire repose donc sur des causes qui *sont extérieures à la cellule chromatique elle-même!*

C'est donc vers la recherche des régulateurs physiologiques susceptibles de contrecarrer localement l'action de l'hormone hypophysaire que nous allons nous orienter.

B. — RECHERCHES SUR LA NATURE PHYSIOLOGIQUE DE L'INHIBITION MÉLANOCYTIQUE

L'hypothèse de « sensibilités mélanotropes » étant écartée, il nous faut revenir à l'idée de *l'inhibition fonctionnelle locale* de l'activité mélanocytaire. Cette inhibition mélanocytaire dépend manifestement de la nature du *terrain* tissulaire — les expériences de transplantations cutanées nous le prouvent. S'agit-il là de propriétés *biochimiques* particulières du tissu ou bien l'inhibition repose-t-elle sur l'existence d'un régulateur physiologique local, contrecarrant plus ou moins efficacement l'influence activante de l'hormone mélanotrope?

Des expériences très simples éliminent rapidement la première solution.

Le fragment cutané d'un Axolotl clair est transplanté sur un animal très *foncé* (séjour permanent sur fond noir). Dans des conditions habituelles, le greffon s'adapte rapidement aux tissus de l'hôte: il s'assombrit, la mélanogénèse s'active, nous constatons une migration transbasale des mélanocytes, etc. Comme le porte-greffe est un animal (15 cm.) élevé depuis sa naissance sur fond noir, on peut supposer que la pigmentation du greffon clair est provoquée par un terrain *biochimique* de l'hôte, terrain particulièrement favorable à la mélanogénèse! Or, il n'en est rien. Faisons l'expérience de contrôle: *immédiatement après* la greffe, plaçons l'animal foncé sur fond *blanc*. Le greffon *restera clair*.

L'expérience inverse est tout aussi nette. Greffons de la peau foncée (Axolotl très foncé) sur un Axolotl clair. Normalement, il y aura éclaircissement rapide et permanent du transplant. Mais plaçons, aussitôt après l'opération, le porte-greffe clair sur le fond noir: le greffon foncé *gardera sa teinte sombre*.

Les propriétés biochimiques du tissu, le « terrain » plus ou moins favorable à la mélanogénèse sont des propriétés *induites* — elles changent *instantanément*; il suffit pour cela de déclencher, chez le porte-greffe, des réactions chromatiques correspondantes.

La conception biochimique faisant défaut, il nous reste donc la recherche de mécanismes *physiologiques* susceptibles de créer presque instantanément dans les tissus de l'Axolotl un régime d'inhibition mélanogène marquée.

Dans cette recherche, une voie toute tracée s'ouvre devant nous. Nous avons vu que, chez l'Axolotl porte-greffe, le « terrain de l'inhibition » était apparu à la suite de l'adaptation de l'animal au fond blanc. Or, du point de vue pigmentaire, cette adaptation se ramène à une mélano-constriction généralisée: c'est en recherchant le déterminisme physiologique de la mélano-constriction que nous saisissons la nature de l'inhibition mélanogène.

Déterminisme nerveux du dessin mélanique chez l'Axolotl

Par son point de départ, l'adaptation au fond blanc est une réaction nerveuse: elle est déclenchée par la perception visuelle du fond blanc. Cette excitation rétinienne globale s'achemine cependant à la périphérie par des voies très sélectives, puisque la mélano-constriction est excessivement nuancée (forte dans la teinte fonamen-

tale, atténuée au niveau des taches, etc.). Une telle sélectivité périphérique fait aussitôt penser aux effecteurs de nature *nerveuse*! La vérification expérimentale de cette hypothèse est bien facile.

Nous avons vu que le dessin moucheté de l'Axolotl était, entre autres, caractérisé par des variations régionales de la mélanconstriction. Si cette dernière est d'origine nerveuse, le dessin doit l'être aussi. L'expérience nous prouve qu'il en est bien ainsi. Chez l'Axolotl adulte, au dessin très différencié et nettement polarisé dans le sens dorso-ventral, le *maintien* de cette livrée est entièrement *subordonné à l'intégrité du système nerveux*. Voici d'ailleurs les protocoles expérimentaux qui le prouvent.

Section totale de la moelle entre les 2^e et 3^e nerfs spinaux

16 h. 10. — La médullotomie est suivie de la paralysie totale au delà des pattes antérieures. Pattes antérieures — mouvements volontaires rudimentaires (le 2^e n. spin. n'est pas sectionné: la localisation exacte du niveau de la section se fait toujours à l'autopsie!). Mouvements réflexes du tronc (réponses aux excitations tactiles) sont très exagérés sur tout le tronc paralysé.

16 h. 20. — *Abolition de la polarisation pigmentaire dorso-ventrale* sur toute l'étendue du tronc paralysé! La teinte fondamentale est uniforme du dos aux flancs inférieurs. Le nivellement chromatique de la teinte fondamentale est dû à *l'étalement uniforme* de tous les mélanocytes. L'assombrissement de la teinte fondamentale *atténue fortement le contraste du dessin*, puisque la cellule pigmentaire de l'intertache est aussi ramifiée que celle de la tache voisine!

On note, chez l'animal opéré, une vasodilatation accusée, limitée au territoire paralysé.

21 h. — Le nivellement chromatique s'est encore accentué. Il s'étend maintenant au ventre entier: celui-ci est maintenant nettement plus foncé que celui d'un animal témoin.

Au *delà* de la section médullaire (région branchiale, tête), la polarisation chromatique normale est *intégralement* conservée: le ventre reste clair. Il va sans dire que le dessin est, lui, entièrement respecté dans la région céphalique!

La limite entre les dermatomes normaux et la peau « paralysée » est *excessivement nette*.

Fait qui mérite une attention spéciale: la teinte générale de l'animal est à peine assombrie (l'activation manque): seuls, la polarisation qui est disparue, le dessin qui est estompé ont été profondément atteints.

Le second jour de l'opération. — La dépolarisation se maintient intégralement. On note, toutefois, l'atténuation sensible de la vasodilatation.

Territoires antérieurs à la section: peau normalement polarisée. La mélano-expansion est uniforme sur toute l'étendue du tronc paralysé: aucune différence entre le mélanocyte de la tache et celui de la teinte fondamentale. Il en est de même pour la polarisation dorso-ventrale: le degré de la mélano-dilatation est partout le même. Si, toutefois, le dessin, macroscopiquement, est encore apparent cela tient uniquement aux différences locales de la densité mélanocytaire.

Ce nivellement total du dessin et de la polarisation dorso-ventrale (pour autant qu'elles dépendent de la mélano-constriction localisée!) persiste, sans aucune modification, jusqu'à la mort de l'animal (7^e jour d'observation).

Le maintien du dessin mélanique dépend donc manifestement d'une régulation physiologique et celle-ci vient du *système nerveux central*. Le caractère de la différenciation pigmentaire (son caractère segmentaire, etc.), *exclut* tout mécanisme endocrinien. Il faut supposer que les stimulants de la mélano-constriction périphérique locale (la régulation physiologique du dessin) viennent, chez l'Axolotl, de centres nerveux supérieurs.

Médullotomie postbranchiale chez l'Axolotl adulte (5^e-6^e n. sp.)

5 min. après l'opération. — Paralysie de la majeure partie du tronc. Pattes antérieures: mouvements volontaires conservés. Accentuation des réflexes « myocutanés » à partir du 3^e myomère postbranchial. (Ce réflexe est à peine ébauché dans le 1^{er} myomère; légèrement plus marqué dans le second, il est très net dans le 3^e.)

25 min. — Nivellement du dessin (mais aussi de la polarisation!) à partir du 3^e myomère postbranchial (fig. 57):

le dessin est effacé, la polarisation est à peine marquée (le niveau de la section est marqué par une flèche). Antérieurement: dessin et polarisation intégralement conservés. La limite entre les deux zones est franche.

Les heures qui suivent ne font qu'accentuer cette différence.

La nature nerveuse de la réaction est prouvée par le caractère *rigoureusement segmentaire* de la réponse cutanée. On ne peut mettre l'étalement uniforme des mélanocytes au compte de la vasodilatation comme l'a fait H o g b e n pour le *Xenopus laevis*. Chez

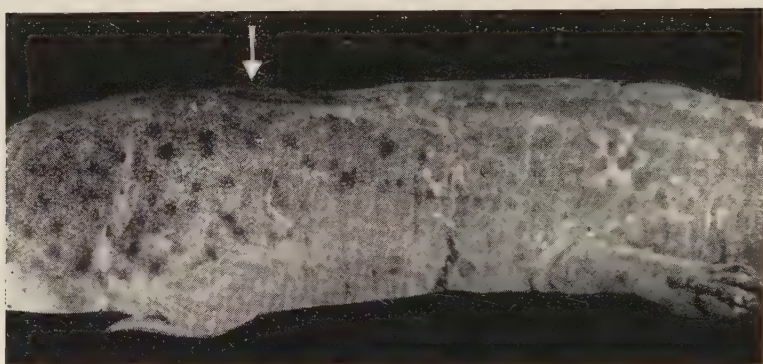


Fig. 57 a. — Atténuation rigoureusement segmentaire du dessin et de la polarisation dorso-ventrale mélaniques à la suite d'une section totale de la moelle.

Axolotl adulte : 25 min. après l'opération.

l'Axolotl hypophysectomisé, la vasodilatation est bien plus intense que chez l'animal médullotomisé: il n'y a cependant pas la moindre trace de mélanodilatation (fig. 41 b). L'évolution de la vasodilatation diffère, d'ailleurs, sensiblement de celle de la mélanodilatation. La première s'atténue progressivement, tandis que la seconde persiste intégralement. La délimitation « linéaire » des dermatomes chromatiquement « nivelés » parle, d'ailleurs, elle aussi, contre l'origine vasculaire (amélioration du trophisme cellulaire par vasodilatation!) de la mélanodilatation.

La nature nerveuse du contrôle mélano-constricteur s'appuie enfin sur l'observation suivante:

Chez un animal à médullotomie basse (13°-14° n. sp.), seule la partie « postsectionnelle » des téguments est nivelée. Plaçons l'ani-

Fig. 57 b.

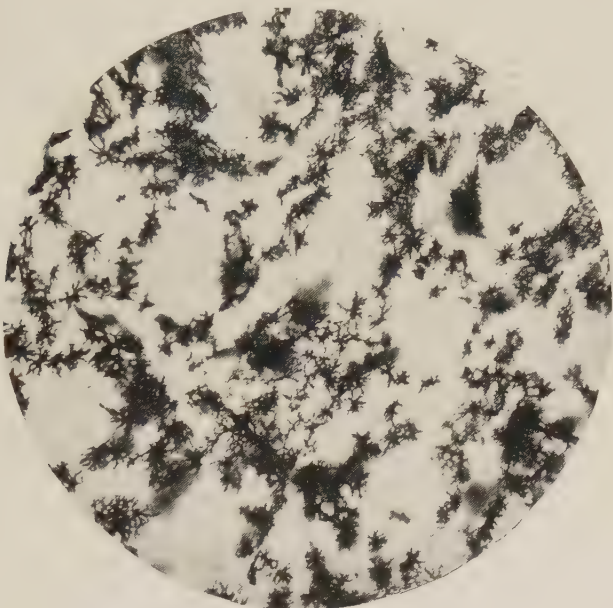


Fig. 57 c.

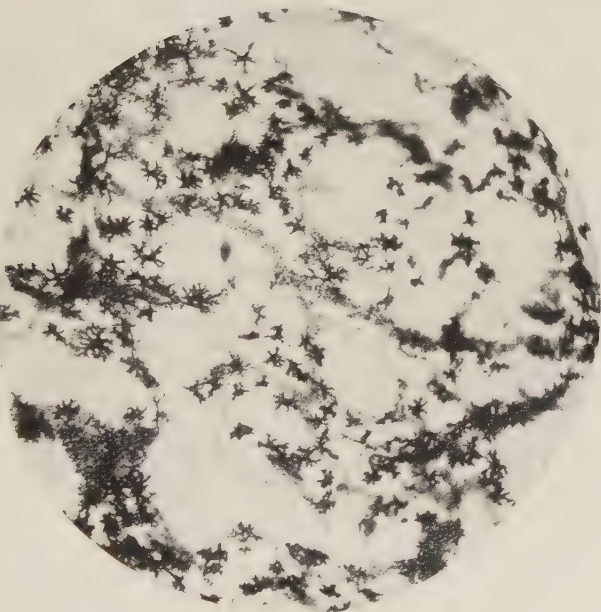


Fig. 57 b et Fig. 57 c. — *Étalement uniforme des mélanocytes consécutif au nivellement « médullotomique ».*
Vasodilatation.

Fig. 57 b. — *Peau dorsale.*

Fig. 57 c. — *Flancs inférieurs.*

La mélano-dilatation est nettement uniformisée sur toute l'étendue de la livrée. Comparer avec la fig. 21.

mal sur fond noir: dans 24 heures, l'*Axolotl* *tout entier*, s'est assombri (la différence entre la peau normale et paralysée s'est notablement affaiblie (fig. 58). L'assombrissement étant une réaction endocrinienne, elle diffuse naturellement sur toute l'étendue de la livrée. Remettons maintenant l'*Axolotl* sur le fond blanc: l'animal s'éclaircit, et on voit réapparaître la partie chromatiquement nivelée du tronc. Les influx mélano-constricteurs n'ont pas pu atteindre les cellules pigmentaires de la partie postérieure du tronc de l'animal opéré — les voies de la conduction nerveuse ont été interrompues par la médullotomie.

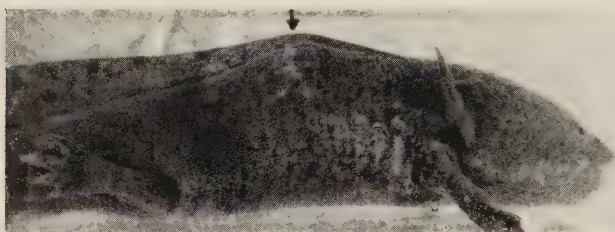


Fig. 58. — *Adaptation au fond noir chez un Axolotl clair adulte dont la moelle a été préalablement sectionnée entre la 13^e et la 14^e vertèbre dorsale.*

Assombrissement général, la polarisation dorso-ventrale n'étant conservée que dans les territoires cutanés restés en liaison nerveuse avec les centres.

L'ensemble de ces faits expérimentaux nous permet d'affirmer l'importance fonctionnelle du système nerveux dans la régulation de la livrée mélanique de l'*Axolotl*. Ces expériences ne se contentent pas d'infirmer les conceptions de Hogben — elles précisent la nature nerveuse de la régulation mélano-constrictrice locale, elles affirment, par cela même, le déterminisme nerveux du dessin cutané de l'*Axolotl*.

Nature sympathique du réglage inhibiteur (mélano-constricteur) de la livrée mélanique de l'*Axolotl*

Nous venons de montrer que, chez un *Axolotl* clair, le maintien du dessin mélanique normal est assuré par une *mélano-constriction localisée*. Cette mélano-constriction « différenciatrice » est d'origine nerveuse — elle est soumise au contrôle des centres. Nous

ignorons cependant la *nature précise* des voies nerveuses, voies *effectrices* de la mélano-constriction. La section de la moelle implique la rupture de *toutes* les voies nerveuses, sensibles aussi bien que motrices, de même qu'une interception probable des voies sympathiques préganglionnaires. Lequel de ces trois éléments assure le contrôle chromatique? Est-ce l'innervation sensible, comme l'a suggéré Van Rynberk, ou bien la voie sympathique? La majorité des auteurs contemporains, en suivant les conceptions bien connues de Hogben, nient l'importance fonctionnelle du système nerveux sympathique dans les réglages mélanocytiques chez les Batraciens.

La régulation « sensible » de la pigmentation mélanique ne repose sur aucune base expérimentale sérieuse. La seule voie de recherches possible est donc celle de l'étude des *fonctions pigmentomotrices du sympathique cutané*.

Les recherches précises de G. Königs (1915) ont vérifié des données déjà anciennes de Biedermann (1892) qui affirmait l'existence, chez les Batraciens, de voies nerveuses pigmentomotrices. Mlle Königs a eu le mérite de montrer que les fibres mélano-constrictrices de *Rana temporaria*, par leurs caractéristiques fonctionnelles (excitabilité itérative, grande période de latence, lenteur de la réaction) s'apparentaient nettement aux *effecteurs sympathiques*.

Nous allons apporter à l'appui de cette thèse des arguments nouveaux en étudiant la *pharmacodynamie* des mélanocytes cutanés de l'Axolotl. Si nous traitons le problème de la régulation sympathique de la pigmentation de l'Axolotl avec une certaine insistance, cela tient au fait qu'on dénie au système nerveux une importance fonctionnelle dans les réactions chromatiques des Batraciens.

RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES

C'est un fait connu depuis longtemps que l'hormone surrénalienne, l'*adrénaline*, provoque, chez les Batraciens, un éclaircissement cutané très prononcé. L'Axolotl ne fait guère exception à cette règle: l'injection sous-cutanée de l'adrénaline (ou bien d'un autre sympathicomimétique) détermine, chez l'animal, un éclaircissement cutané, local d'abord, général ensuite, si la quantité de la substance introduite a été suffisante.

Si, chez les Vertébrés supérieurs, l'adrénalino-sensibilité d'un élément cellulaire ne prouve pas nécessairement la réalité de son

innervation sympathique (de nombreux auteurs admettent, en effet, que l'adrénaline est susceptible d'agir sans l'intermédiaire de l'innervation sympathique, c'est-à-dire *directement* sur la cellule), il n'en est point de même chez l'Axolotl: ici l'adrénalino-sensibilité du mélanocyte cutané est une *preuve du rôle fonctionnel du sympathique* dans le contrôle de la pigmentation tégumentaire!

A l'encontre de ce qui se passe chez les autres Vertébrés, le tissu pigmentaire, adrénalino-sensible « *in vivo* », *perd instantanément et complètement* sa réactivité pharmacodynamique normale dès qu'on *l'isole* de l'organisme! Force nous est d'admettre que l'adrénaline n'a aucune action cellulaire directe, que son efficacité physiologique est liée à *l'intégrité du système sympathique de l'organisme!*

Nous allons reproduire ici certaines de nos expériences fondamentales qui établissent avec certitude *l'adrénalino-résistance* du *mélanocyte isolé* (« *in vitro* ») de l'Axolotl.

a) — Action de l'adrénaline sur les mélanocytes de la peau en survie

Le moyen le plus sûr d'étudier la sensibilité propre de la cellule pigmentaire c'est l'isolement des fragments cutanés. La peau, prélevée aseptiquement, est conservée dans du Ringer à 0° et ceci pendant 1-4 jours. Les mélanocytes restent vivants, comme le prouve, d'ailleurs, leur réactivité normale à l'hormone mélanotrope (épreuve « de vitalité »).

26. I. 1933. — Prélèvement d'un fragment de la peau céphalique: Ringer 0°.

27. I. — La majorité des mélanocytes est contractée. Seuls ceux des taches sont légèrement rameux.

Après avoir fixé une partie du fragment (témoin), on divise le reste en plusieurs fractions qui sont soumises chacune à l'action de l'adrénaline. (Chlorhydrate d'adrénaline préparée extemporanément à partir de la base — le Ph est ensuite ramené à 7,0.) La concentration a varié entre 1/20.000 et 1/300.000.

Au bout de 1 heure, on constate que les mélanocytes démi-étalés des taches ne se sont point contractés. Ils se révèlent *adrénalino-réfractaires*. Les structures tissulaires n'offrent cependant nul obstacle à la diffusion de l'adrénaline (le tissu conjonctif de la peau de l'Axolotl est excessivement lâche). Les mélanocytes des fragments sont certainement vivants comme le prouve la mélano-expansion rapide après la mise en contact avec de l'hormone mélanotrope.

La perte de l'adrénalino-sensibilité ne peut cependant pas être provoquée par l'altération « in vitro » des propriétés biologiques normales de la cellule pigmentaire. L'expérience suivante le prouve.

b) — Action de l'adrénaline sur les mélanocytes immédiatement après leur isolement de l'organisme

Pour se mettre à l'abri des causes d'erreur possibles (différences individuelles de l'adrénalino-sensibilité mélanocytaire), on prélève, chez l'animal qui a servi de donneur à l'expérience précédente, un fragment cutané situé au voisinage immédiat du prélèvement antérieur. Ses mélanocytes sont étalés. Après l'avoir découpé en plusieurs fragments, on soumet ceux-ci à l'action de l'adrénaline (concentrations précédentes). Malgré le séjour de 1 h. 15 m. dans ces solutions, on ne constate, nulle part, *la moindre trace* de mélano-constriction!

Les mélanocytes de l'animal *donneur* sont pourtant adrénalino-sensibles, les solutions utilisées « in vitro » restent biologiquement actives!

15 h. 40. — L'animal donneur reçoit sous la peau 0,1 cc. d'adrénaline (en concentration à $1^0/_{100}$);

16 h. 10. — Mélano-constriction locale;

16 h. 55. — Eclaircissement général de l'animal;

17 h. 20. — Une biopsie faite au voisinage du prélèvement « donneur » de la présente expérience (cellules s'étant révélées adrénalino-résistantes « in vitro ») montre des mélanocytes *maximalement contractés*!

Si l'adrénaline est impuissante à produire in vitro une mélano-constriction typique, elle est, par contre, susceptible de provoquer un *étalement* indéniable des mélanocytes fraîchement isolés de l'Axolotl. Nous reproduirons ici un protocole expérimental typique.

Axolotl clair de 15 cm. (Séjour sur fond blanc.) Plusieurs fragments de la peau dorsale sont placés dans une lame porte-objet creuse entièrement remplie de la solution expérimentée. Une lamelle recouvre le bain en le mettant à l'abri de l'air. Les solutions sont constituées par du Ringer adrénalinisé au $1/40.000$ — $1/1,2 \times 10^6$ (Rénaleptine de Poulenc).

On constate un *étalement progressif* des mélanocytes dans toutes les solutions. La réaction est toutefois d'autant plus

sensible que la concentration en adrénaline a été, elle-même, plus élevée ($1/40.000$ — $1/120.000$). Au bout de 1 h. 30 m. — légère rétraction dans du Ringer pur et d'adrénaline à $1/1,2 \times 10^6$. Les mélanocytes demeurent à l'état d'étalement maxima dans les solutions adrénalinisées plus concentrées.

L'adrénalino-sensibilité normale est donc abolie, elle est même *inversée*. Cette inversion n'est cependant pas due à la concentration trop élevée de l'adrénaline, ni au fait qu'elle agit sur les cellules pigmentaires déjà contractées au moment du prélèvement.

Dans cette expérience, nous avons eu recours aux solutions adrénalinisées aux titres sensiblement plus faibles.

Nous avons, tout d'abord, éprouvé l'adrénalino-sensibilité dans les conditions identiques à celles de l'expérience précédente. Plusieurs fragments cutanés fraîchement prélevés sur un Axolotl clair (les mélanocytes sont contractés) sont soumis à l'action du Ringer adrénalinisé au $1/40.000^\circ$ — $1/200.000^\circ$. Dans 1 heure, on constate l'étalement moyen de mélanocytes dans *toutes* les solutions.

On détermine maintenant l'adrénalino-sensibilité « in vitro » des mélanocytes en partant, cette fois-ci, des mélanocytes *maximalement étalés*. Pour cela, on sectionne, chez l'animal donneur, la moelle au niveau de la 2^e vertèbre. L'étalement « paralytique » des mélanocytes établi, on prélève une série de fragments cutanés qui sont soumis à l'épreuve pharmacodynamique in vitro. L'adrénaline utilisée l'a été aux titres suivants: $1/1.000$, $1/50.000$, $1/250.000$, $1/2.500.000$, et enfin au $1/6.250.000^\circ$. Le témoin était du Ringer pur. La durée d'action a été 1 heure.

Dans *aucune* des solutions nous n'avons pu constater la *moindre mélano-constriction!*

Ainsi donc, quelle que soit la concentration de l'adrénaline employée, quel que soit l'état antérieur du mélanocyte, la cellule pigmentaire de l'Axolotl, aussitôt isolée de l'organisme, *perd instantanément sa réactivité normale à l'adrénaline*. L'action spécifique (in vivo) de cette substance peut même être complètement inversée.

Nous avons essayé, à maintes reprises, sans le moindre succès, de rétablir la réactivité normale du mélanocyte en plaçant ce dernier dans des conditions de survie particulièrement favorables. La technique employée était celle des cultures « in vitro » (voir p. 128).

3. I. 1933. — Mise en culture de petits fragments de la peau d'un Axolotl clair.

6. I. — L'épithélium du fragment explanté forme, dans le plasma, de larges lames cellulaires. Les tissus sont donc en parfaite vitalité. Tous les mélanocytes sont en contraction maximale.

11 h. 27. — La culture est mise en contact avec 1,5 cc. d'adrénaline au 1/5.000°.

11 h. 35. — Etalement prononcé de tous les mélanocytes!

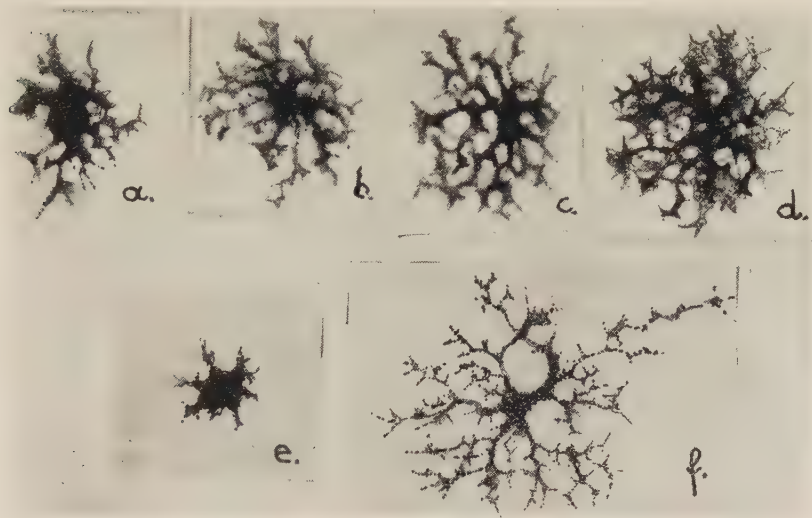


Fig. 59. — *Action de l'adrénaline sur les mélanocytes « in vitro ».*

Effet mélano-dilatateur (voir le texte).

11 h. 50. — Etat stationnaire. La culture subit alors 2 lavages successifs au Ringer pur.

11 h. 53. — Contraction générale des mélanocytes dans la culture.

La mélano-dilatation était donc bien provoquée par de l'adrénaline. Les solutions de Ringer pur sont dépourvues d'un tel pouvoir de mélano-expansion.

La fig. 59 nous montre de degré d'étalement mélanocytaire provoqué par de l'adrénaline au 1/100.000° agissant pendant 20 min. sur un mélanocyte maximalement contracté d'une culture « in vitro »! (fig. e-f).

Nous avons pensé que la défaillance de l'adrénaline *in vitro* était peut-être provoquée par certaines déficiences du milieu de culture. Le plasma ne peut guère être considéré — du point de vue des équilibres physiologiques — comme un milieu normal. Dans l'organisme, le jeu normal des réactions mélanocytiques comporte la présence constante de l'hormone mélanotrope. Or, celle-ci manque dans nos milieux de culture. Nous avons donc étudié la réactivité adrénalinienne du mélanocyte cultivé en présence de l'hormone hypophysaire.

Culture 528 de la peau dorsale de l'Axolotl clair. (4^e jour de culture.) Mélanocytes complètement *contractés*.

On éprouve d'abord l'adrénalino-sensibilité mélanocytyque en absence de l'hormone mélanotrope. On fait ensuite agir l'adrénaline en présence de l'extrait « posthypophysaire » de Choay.

3 h. 20. — La solution de l'adrénaline au 1/20.000^e détermine un *étalement très fort* de tous les mélanocytes.

3 h. 43. — L'étalement des mélanocytes est tel qu'il est difficile de tracer leurs limites respectives.

4 h. — Lavage au Ringer pur.

4 h. 40. — Second lavage de la culture. Contraction rapide de tous les mélanocytes. L'action de l'adrénaline a donc été typiquement *mélano-dilatatrice*: le lavage rétablit la mélano-constriction initiale.

Le lendemain, on soumettra la même culture à l'action de l'adrénaline, *en présence de l'hormone mélanotrope*.

Au début de l'expérience, les mélanocytes sont légèrement rameux (fig. 59). La lame porte-objet creuse est alors remplie d'une solution post-hypophysaire de Choay n° 4 diluée au 1/50^e. Comme nous le montrent les fig. 59 b et c, les mélanocytes entrent en étalement. Lorsque celui-ci est assez marqué, on ajoute de l'adrénaline, de façon à obtenir une concentration en adrénaline égale au 1/20.000^e.

L'adjonction de l'adrénaline détermine une *accentuation indéniable de la mélano-dilatation* (!) (fig. 59 d).

Il nous reste encore une possibilité: l'adrénalino-réactivité normale, indépendante de la présence de l'hormone mélanotrope, dépendrait, peut-être, de l'intervention régulatrice d'autres substances habituellement présentes dans le sang de l'animal. Cette hypothèse est infirmée par l'expérience suivante.

Une bandelette cutanée prélevée sur un jeune Axolotl (12 cm.) est conservée 24 heures à 0° (Ringer).

Les divers fragments de cette bandelette sont alors soumis à l'action respective de l'adrénaline (1/50.000—1/10.000 au Ringer), de l'adrénaline au 1/15.000° additionnée au 1/3 du sang total frais de *Rana temporaria*, enfin du Ringer additionné au 1/25° de l'extrait « post-hypophysaire » de Choay (n° 4). Les mélanocytes des fragments cutanés, avant la mise en solutions, sont maximalement contractés. La durée de l'expérience est de 1 heure.

De toutes les solutions, c'est celle de l'adrénaline additionnée du sang frais qui a donné un étalement mélanocytaire se rapprochant le plus de la morphologie cellulaire normale. Comme dans les expériences précédentes, la défaillance de la mélano-constriction in vitro n'a rien à voir avec la composition de la solution adrénalinisée employée. En voici une nouvelle preuve expérimentale.

L'une des solutions adrénalinisées employées a été éprouvée, à la fin de l'expérience, quant à son efficacité pharmacodynamique « *in vivo* ».

11 h. 30. — 0,1 cc. de la solution déjà légèrement oxydée de l'adrénaline au 1/12.000° (concentration *mélano-dilatatrice* in vitro!) est injecté à l'animal donneur.

11 h. 45. — Début de la mélano-constriction in vivo!

L'adrélinino-réfractivité des mélanocytes « in vitro » ne dépend donc pas de l'altération de l'adrénaline à l'air libre.

L'ensemble de ces faits prouve donc que l'action pharmacodynamique de l'adrénaline sur les mélanocytes de l'Axolotl *ne repose pas* sur une *action chimique directe* de cette substance sur le cytoplasme de la cellule pigmentaire. La réaction nécessite *l'intervention de l'organisme* qui, seul, est capable, sous l'influence de l'adrénaline, de déclencher une mélano-constriction normale. Une expérience cruciale le prouve: le tissu mélanisé, adrénalino-résistant « in vitro » *recupère sa réactivité normale* lorsqu'on le réimplante sur l'animal.

13. I. 1933. — La peau dorsale d'un Axolotl « moyen » (séjour de 10 jours sur fond noir) est placée, pour 3 jours, dans du Ringer (0°).

16. I. — Le fragment est réimplanté (après l'abrasion de l'épiderme cicatriciel) à sa localisation d'origine. La fixation du greffon est assurée par du plasma sanguin.

17. I. — Injection de 0,05 cc. d'adrénaline à 1⁰/₁₀₀ au voisinage du greffon (11 h. 05).

11 h. 15. — Début de la contraction des mélanocytes du *porte-greffe*. Les mélanocytes du *greffon* réagissent, par contre, par un *léger étalement* (!).

11 h. 25. — *Etalement accusé des mélanocytes du greffon*. Les cellules pigmentaires du *porte-greffe* accentuent par contre leur *contraction*.

11 h. 45. — Début de la *mélano-constriction dans le greffon* (!).

11 h. 55. — Les mélanocytes du greffon sont tout aussi contractés que ceux du *porte-greffe*.

Dans 5 heures, contraction maximale de tous les mélanocytes, ceux du donneur aussi bien que ceux du greffon!

Ce protocole révèle la *double* action de l'adrénaline. Chez l'animal *donneur*, elle déclenche une *mélano-constriction typique*, tandis que les cellules pigmentaires du *greffon* réagissent par un *étalement* accentué (réaction du type « in vitro »). Ce n'est que plus tard, lorsque la *mélano-constriction* a atteint, au *voisinage du greffon*, une *grande intensité* que les mélanocytes du *greffon* entrent, eux aussi, en *mélano-constriction normale*.

Ce retard dans la *mélano-constriction* ne saurait être attribué à la vaso-constriction périphérique (adrénaline!) empêchant ainsi l'accès au greffon des hormones mélanotropes circulantes.

L'adrénaline, en absence avérée des hormones hypophysaires ne détermine-t-elle pas par son action directe une *mélano-expansion* typique (p. 151)?

La suite de l'expérience écarte l'hypothèse de l'intervention de réactions vasomotrices de voisinage.

18. I. — Les mélanocytes de la région adrénalinisée la veille (peau du « donneur ») sont sensiblement plus contractés que partout ailleurs. La peau éclaircie se signale cependant par une *vaso-dilatation marquée*. L'observation microscopique décèle une *circulation active* jusqu'aux abords immédiats du greffon. Les mélanocytes de ce dernier sont cependant en *contraction maximale*.

Le réseau vasculaire du greffon est pourtant en communication avec celui de l'hôte. Comme d'autre part tous les mélanocytes de l'animal sont manifestement étalés (exception faite bien entendu du territoire « adrénalinisé »), il existe certainement dans la circulation générale des hormones mélanotropes: la circulation étant parfaitement normale sur toute l'étendue de la peau éclaircie, il n'y a aucune raison plausible d'admettre une pénurie locale en hormones mélano-dilatatrices. La seule solution possible est celle d'admettre que la mélano-constriction est provoquée, non point par un manque d'une hormone, mais par la *présence* locale de substances spécifiquement mélano-constrictrices!

Cette expérience ne peut être interprétée que d'une seule façon! Ce qui détermine la mélano-constriction, chez l'Axolotl, ce n'est pas l'adrénaline elle-même mais des *substances biologiques spécifiques élaborés avec le concours du sympathique* de l'animal.

Nous ne dirons que quelques mots de l'action de sympathicomimétiques autres que l'adrénaline. Nous mentionnerons, à titre d'exemple, l'*éphédrine*, sympathicomimétique « imparfait » (Bacq). Injectée à l'animal, cette substance déclenche une mélano-constriction typique. L'éphédrine se révèle cependant complètement inefficace sur le mélanocyte isolé « in vitro ».

En présence de l'insensibilité manifeste du mélanocyte de l'Axolotl à l'adrénaline elle-même, nous considérons la mélano-constriction adrénalinique « in vivo » comme preuve de *l'existence d'un mécanisme sympathique assurant à l'animal, dans des conditions normales, la réactivité mélano-constrictive physiologique*. C'est par l'intermédiaire de celui-ci que l'adrénaline exerce « in vivo » son action caractéristique.

c) — Action du tartrate de l'ergotamine sur les mélanocytes de l'Axolotl

Si la pharmacodynamie « sympathicomimétique » confirme la réalité du réglage sympathique de la mélano-constriction, ce sont les substances « *sympathicolytiques* » du type de l'*ergotamine* qui apportent à cette thèse des arguments décisifs.

En injection sous-cutanée, cette substance provoque un *étalement prononcé* des mélanocytes de l'Axolotl. Lorsque l'animal est éclairci par un long séjour sur fond blanc, l'ergotamine *lève* cette mélano-constriction *physiologique*. L'action sympathicolytique se révèle essentiellement *locale, donc périphérique!* Comme, d'autre part, l'ergotamine est dépourvue de toute efficacité sur les mélano-

cytes isolés « in vitro », il faut bien admettre que cette substance agit *par l'intermédiaire du réseau pigmentomoteur sympathique*.

Sans connaître avec certitude le mécanisme d'action de l'ergotamine, on s'accorde à admettre que cet alcaloïde possède la curieuse propriété de *suspendre l'efficacité de l'excitation sympathique*. L'action mélando-dilatatrice de l'ergotamine confirmerait donc l'existence chez l'Axolotl d'une mélando-constriction physiologique d'origine sympathique.

Avant d'admettre définitivement cette hypothèse, il faut se mettre à l'abri d'une objection sérieuse. L'action mélando-dilatatrice de l'ergotamine ne reposerait-elle pas sur une mise en activité subite de la glande pituitaire?

Abstraction faite du caractère *local* de la réaction ergotaminique, difficilement compatible avec les effets pigmentomoteurs d'une libération endocrinienne, nous avons en main des preuves *irréfutables* de la nature « non-hypophysaire » de l'assombrissement ergotaminique. Cette preuve nous est donnée par la *persistance de la mélando-dilatation ergotaminique* chez l'Axolotl *totalemt hypophysectomisé*! Cela nous oblige bien de conclure que l'étalement intense des mélanocytes cutanés, chez l'Axolotl, repose uniquement sur la *suspension temporaire* du tonus sympathique mélando-constricteur!

Nous allons reproduire une série de protocoles expérimentaux illustrant cette thèse.

I. — ACTION DE L'ERGOTAMINE SUR LE DESSIN DE L'AXOLOTL JEUNE

Axolotl normal (9 cm.) éclairci par un séjour de 10 jours sur fond blanc. Teinte fondamentale vert-olive jaunâtre. Taches grises excessivement contrastées.

10 h. 17. — Injection sous-cutanée de 0,1 cc. de tartrate d'ergotamine à 0,5‰. Séjour: fond blanc!

10 h. 36. — Assombrissement de l'animal, particulièrement *sensible* au niveau de la teinte fondamentale claire. La réaction des taches étant *relativement* faible, nous arrivons au *nivellement* marqué du *dessin mélanique*!

10 h. 55. — L'assombrissement de la teinte fondamentale est très accusé: elle a pris une tonalité grise. L'examen microscopique révèle le fait curieux: l'étalement des mélanocytes (en le comparant à celui d'avant l'expérience) est très

accusé au niveau des *intertaches*; les taches mélaniques n'ont que très *peu réagi* (!). Le fait est, pour nous, nouveau: généralement, dans les réactions d'étalement physiologiques, s'étaient toujours les mélanocytes des *taches* qui réagissaient les premières.

15 h. — Les mélanocytes reviennent peu à peu à l'état de contraction initial. Ce sont les mélanocytes des *intertaches* qui se contractent les premiers. Grâce à cette réaction sélective, le dessin tacheté de l'animal se reconstitue progressivement.

17 h. — L'animal a recouvré sa teinte claire initiale, ainsi que son dessin différencié. Seul le point d'injection se signale encore par sa teinte plus foncée.

Ce qu'il y a de très caractéristique dans cette expérience, c'est l'action nettement *nivellatrice* que l'ergotamine exerce sur le *dessin mélanique* de l'animal. Le dessin de l'*Axolotl* normal était maintenu grâce au tonus mélano-constricteur, tonus particulièrement intense au niveau de la teinte fondamentale claire (p. 144). Lors de la médullotomie, cette tonicité différentielle était suspendue dans les centres: le nivellement du dessin a été interprété comme preuve de son déterminisme *nerveux*.

Le nivellement « ergotaminique » du dessin agit par levée « périphérique » du tonus mélano-constricteur local: il doit être interprété comme preuve de la *nature sympathique du dessin*. Nous verrons que cette interprétation traduit la réalité physiologique.

2. — ACTION DE L'ERGOTAMINE SUR LE DESSIN CUTANÉ DE L'AXOLOTL ADULTE

Axolotl adulte au dessin très accusé à polarisation dorso-ventrale typique (animal de 25 cm. de l. tot.). La moucheure est particulièrement nette aux flancs inférieurs et au ventre (*Axolotl* « moyen »).

16 h. 33. — Injection sous-cutanée de 0,1 cc. de tartrate d'ergotamine à 0,05 % au niveau des flancs inférieurs. Séjour: fond blanc.

16 h. 20. — *Atténuation locale très nette du dessin mélanique*: les taches ne sont pas modifiées, la teinte fondamentale est, par contre, obscurcie. *Forte atténuation* de la *polarité dorso-ventrale*: la teinte fondamentale des flancs infé-

rieurs se rapproche de celle du dos! L'aspect local du dessin rappelle celui qui s'établit, chez un animal normal, après la médullotomie. Du côté témoin, le dessin et la polarité normale sont intégralement conservés.

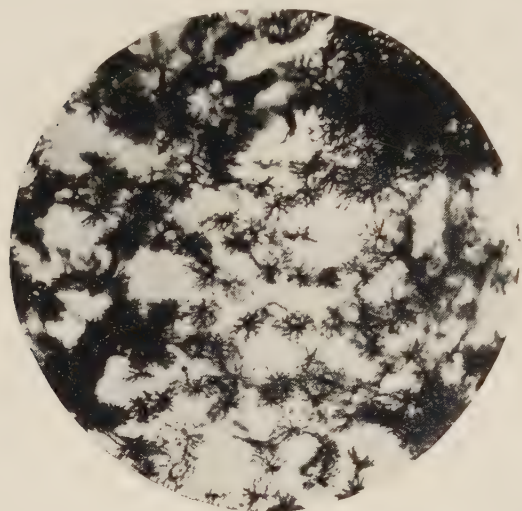


Fig. 60 a. — *Mélano-dilatation ergotaminique chez l'Axolotl normal clair séjournant sur fond blanc.*

Peau des flancs inférieurs: 15 minutes après l'injection.

16 h. 40. — Prélèvement cutané dans la région injectée. L'examen microscopique du prélèvement montre l'étalement *uniforme* de tous les mélanocytes: la configuration du mélanocyte des taches ne diffère pas sensiblement de celle des cellules de la teinte fondamentale (fig. 60 a).

3. — ACTION DE L'ERGOTAMINE SUR LE SYSTÈME MÉLANIQUE DE L'AXOLOTL ALBINO IMPARFAIT (RÉSISTANT A L'ACTION ASSOMBRISANTE DU FOND NOIR)

L'observation suivante montre que l'ergotamine possède le pouvoir de suspendre le tonus mélano-constricteur physiologique chez un Axolotl donc les mélanocytes ne peuvent pas être mis en étalement par l'adaptation prolongée de l'animal au fond noir.

Un Axolotl albinos imparfait avec une pigmentation diffuse de la tête et pigmentation dorsale très discrète séjourne préalablement 15 jours sur fond noir.

Mélanocytes céphaliques demi-contractés, ceux du dos contractés. Les mélanocytes intraépidermiques, très rares, *en contraction totale*.

15 h. 35. — L'animal reçoit au niveau du dos, 0,1 cm. d'ergotamine 0,05 % (voie sous-cutanée). Séjour: fond noir.

15 h. 45. — Étalement mélanocytaire au point d'injection.

15 h. 55. — La réaction s'est généralisée; elle est aussi plus intense. Les mélanocytes du derme sont maintenant richement arborescents.

16 h. 05. — Début de l'étalement des mélanocytes intraépidermiques qui fait des progrès constants jusqu'à 16 h. 40.

17 h. 43. — Étalement généralisé et maximal de tous les mélanocytes.

Le lendemain, l'animal séjournant toujours sur fond noir, les mélanocytes *demeurent en étalement* accusé. L'animal est alors déplacé *sur fond blanc*.

15 h. 10. — Début de contraction des mélanocytes. Lorsque celle-ci est assez prononcée, on injecte de nouveau de l'ergotamine (0,1 cc.). Réétalement, local d'abord, diffus ensuite des mélanocytes. La réaction à distance est toute-fois faible. La réaction d'étalement est *transitoire*. Dans 2 heures, tous les mélanocytes se sont contractés de nouveau!

Ainsi donc, l'action de l'ergotamine sur les mélanocytes de l'Axolotl est spécifique: qu'il s'agisse d'un animal jeune, ou adulte, normal ou albinotique, l'ergotamine détermine toujours une mélanodilatation « sympatholytique ». Le dernier protocole montre que l'efficacité de l'ergotamine est fonction de l'intensité du tonus mélano-constricteur de l'animal. Lorsque l'animal séjourne sur fond noir, les effets de l'ergotamine sont persistants (24 h.); l'Axolotl étant déplacé sur fond blanc, la même injection ergotaminique ne déterminera qu'une réaction essentiellement locale, d'ailleurs très fugace (2-3 h.).

4. — ACTION DE L'ERGOTAMINE SUR LES MÉLANOCYTES ISOLÉS

Des fragments cutanés provenant d'un Axolotl foncé, éclairci par un séjour de 2 mois sur fond blanc, sont soumis à l'action du Ringer ergotaminisé aux concentrations s'échelonnant entre 1/20.000 et 1/20.000.000 et du Ringer pur. Les mélanocytes sont en contraction maximale. Au bout de 10 min., l'étalement est insignifiant.

Le séjour de 1 heure détermine un étalement moyen des mélanocytes dans toutes les solutions. Cet étalement par sa lenteur, par son intensité, est absolument superposable à celui que nous constatons dans le fragment témoin (Ringer pur).

La solution au 1/20.000^e est éprouvée quant à son efficacité « in vivo ». Injectée au donneur séjournant sur fond blanc (0,1 cc., voie sous-cutanée), elle détermine un étalement mélanocytaire *local très rapide*. Le prélèvement effectué 10 min. après l'injection montre un étalement prononcé de tous les mélanocytes. Or, la même concentration, au bout de 10 min. d'action in vitro, n'a presque pas atteint les mélanocytes contractés.

Le prélèvement fait sur l'animal 1 heure après l'injection ergotaminique montre une mélano-dilatation *considérable*, infiniment plus forte que celle produite dans l'expérience « in vitro » (1 h.).

Il faut donc conclure que l'ergotamine en agissant in vitro, est dépourvue de toute efficacité pharmacodynamique spécifique.

Ces recherches pharmacodynamiques parlent nettement en faveur de la nature sympathique du contrôle mélano-constricteur chez l'Axolotl. Elles nous montrent que la différenciation du dessin tacheté normal de l'animal est intimement liée à l'intégrité fonctionnelle du sympathique tégumentaire de l'Axolotl. Nous allons cependant pousser l'analyse expérimentale plus loin encore pour lever les derniers doutes sur la réalité de la régulation sympathique du dessin en particulier et de la livrée mélanique en général. Cette preuve décisive nous sera donnée par l'étude de réactions pigmentaires ergotaminiques chez l'Axolotl hypophyséoprivé.

5. — ACTION DE L'ERGOTAMINE SUR LE SYSTÈME MÉLANIQUE DE L'AXOLOTL TOTALEMENT HYPOPHYSÉOPRIVÉ

On sait, depuis les recherches classiques de Swingle, que l'hypophysectomie détermine, chez les Batraciens, une mélanoconstriction intense et permanente de tous les mélanocytes de l'animal. Il en est de même pour l'Axolotl (Hogben et Winton, Blacher). Un animal privé de son hypophyse et séjournant sur fond noir gardera en permanence sa teinte cutanée livide.

Cette expérience classique est généralement interprétée comme argument décisif en faveur du contrôle exclusivement endocrinien de la pigmentation mélanique des Batraciens. On admet, d'un tacite accord, que la contraction générale des mélanocytes qui suit l'intervention est un phénomène *passif*: elle serait due à une cause *unique* — un manque d'hormones mélanotropes dans la circulation (Hogben)! Rien n'est plus inexact! La contraction mélanocytaire de l'hypophyséoprivation est un phénomène *actif*. Le pâlisement extrême de la peau est dû à la *persistance du tonus sympathique* physiologique, qui, *n'étant plus contrebalancé* par la sécrétion hypophysaire, exerce *seul* son action spécifique!

Nous allons, en effet, montrer qu'il est facile de rétablir, chez un Axolotl totalement hypophysectomisé, la pigmentation cutanée foncée: il suffit, pour cela de *suspendre par une injection ergotaminique le tonus sympathique mélano-constricteur* (Vilter, 1933).

Axolotl noir hypophysectomisé 3 semaines auparavant. L'animal séjournant sur fond noir est d'un jaune livide; le dessin est à peine apparent.

17 h. 25. — Injection de 0,1 cc. d'ergotamine à 0,05 %.

17 h. 50. — Assombrissement *local* très manifeste.

18. h. 00. — Très fort étalement de tous les mélanocytes en absence avérée de toute hormone hypophysaire! L'étalement a un caractère nettement nivellateur — la structure mélanocytaire est identique dans les taches et les intertaches. Léger étalement des mélanocytes intraépidermiques (fig. 60 b).

Le lendemain, malgré le séjour de l'animal sur fond noir, l'animal est redevenu très pâle. Il est alors placé sur fond blanc et on répète l'injection ergotaminique. La réaction est maintenant suivie de très près (15 h. 35).

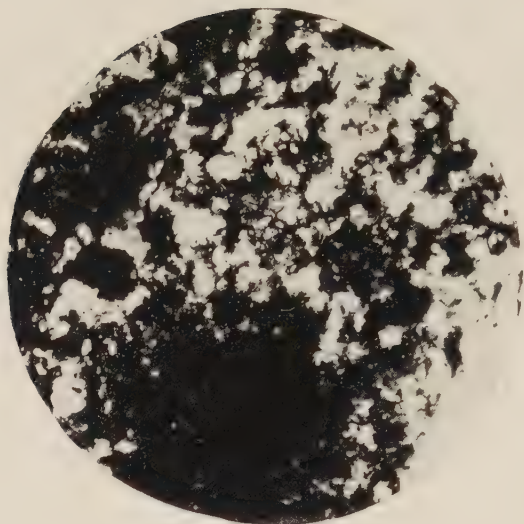


Fig. 60 b. — Rétablissement de la mélano-dilatation normale chez l'*Axolotl* hypophysectomisé provoquée par l'injection de l'ergotamine. — (Tache et intertache.) Comparer avec la fig. 42.

15 h. 48. — Léger assombrissement local au point d'injection.

16 h. 20. — Généralisation de la réaction avec réapparition des taches mélaniques (en gris foncé).

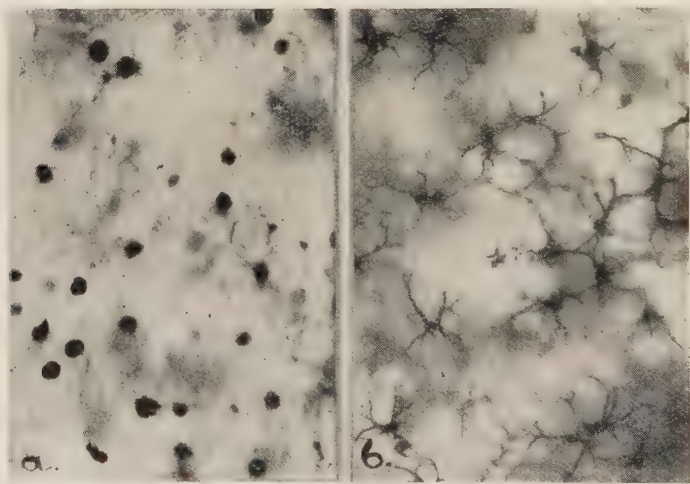


Fig. 60 c. — Réaction des mélanocytes intraépidermiques, (animal hypophysectomisé) comme fig. 60 b.

a = avant l'injection ; *b* = après l'injection.

Cette reconstitution du dessin est d'ailleurs transitoire.
En effet:

16 h. 40. — La mélando-expansion s'accroît au niveau des *intertaches*: la morphologie mélanocytaire locale se rapproche sensiblement de celle des taches d'où *nivèlement macroscopique* du dessin cutané.

Le lendemain à 9 h. 20: Les effets de l'ergotaminisation se sont intégralement maintenus. L'animal est d'un vert-olive noirâtre — *il a donc récupéré sa coloration normale* d'avant l'hypophysectomie.

16 h. 30. — Début de la contraction mélanocytaire. La région ergotaminisée est nettement plus foncée.

Le jour suivant: Retour de l'animal à la pâleur tégumentaire initiale.

L'interprétation de ces faits expérimentaux est des plus faciles. La disparition totale du dessin chez un Axolotl hypophyséoprivé est due à une mélando-constriction uniforme de tous les mélanocytes cutanés — aucune intervention mélando-dilatatrice ne vient, en effet, contrecarrer l'action du système nerveux sympathique: les inégalités territoriales de l'innervation sympathique cutanée qui sont à l'origine même du dessin ne peuvent donc pas s'extérioriser chez un animal privé de son hypophyse. L'injection d'un sympathicolytique, en *affaiblissant* l'emprise exclusive du sympathique permet l'étalement des cellules pigmentaires les plus faiblement innervées, c'est-à-dire des mélanocytes des taches, d'où l'apparition du dessin aboli par l'ablation hypophysaire. Cette régénération du dessin est cependant de courte durée: la suspension uniforme du tonus sympathique déterminée par l'accentuation de la réaction ergotaminique supprime la cause même de la différenciation du dessin — les mélanocytes de la livrée entière entrent en étalement nivellateur.

Ainsi donc, la mélando-constriction chez l'Axolotl hypophysectomisé n'est pas irréversible: en absence du mélando-dilatateur physiologique (l'hypophyse!), *le retour à la coloration normale peut être assuré* par une simple *suspension du contrôle mélando-constricteur sympathique*.

L'ergotamine n'est, d'ailleurs, pas l'unique moyen de reconstituer la pigmentation normale de l'Axolotl hypophysectomisé: toute cause ayant pour effet l'affaiblissement de l'emprise nerveuse sur les cellules pigmentaires de la peau de l'animal conduira infailliblement à

la régénération du dessin mélanique. La mort de l'animal hypophyséoprivé s'accompagne, elle aussi, d'un réétalement progressif des mélanocytes de l'animal. Il s'agit dans cette observation, non point d'une altération de la cellule pigmentaire elle-même, mais bien d'un affaiblissement progressif de l'emprise sympathique mélano-constrictrice qui seule est présente chez l'animal hypophyséoprivé. Les cellules pigmentaires réagissent encore tout à fait normalement à l'hormone hypophysaire; cultivée *in vitro* cette même peau montre une vitalité parfaite de l'épiderme et de l'ensemble de l'édifice pigmentaire cutané.

Il en sera de même lorsque l'innervation cutanée de l'animal hypophysectomisé aura été fonctionnellement affaiblie par un artifice expérimental quelconque. Comme nous le verrons ultérieurement, la reconstitution locale du dessin normal peut être réalisée chez un animal hypophyséoprivé par une simple lésion des filets nerveux sous-cutanés.

CONTRÔLE SYMPATHIQUE DU DESSIN ET DE LA POLARISATION CHROMATIQUES CHEZ L'AXOLOTL

La mélano-constriction générale repose donc, chez l'Axolotl, sur un mécanisme nerveux: elle est sympathique. Nous avons cependant vu que le dessin, aussi bien que la polarisation chromatique dorso-ventrale, étaient dus aux variations locales de la mélano-constriction (courbes « planimétriques », p. 80). La logique nous incite à admettre que toutes les différenciations mélaniques locales sont également d'origine sympathique. Les sections médullaires rendent cette supposition très plausible; la pharmacodynamie de divers mélanocytes cutanés confirme entièrement l'hypothèse.

Les sympathicomimétiques n'agissent pas d'une façon uniforme: la réponse des mélanocytes est nettement *sélective*! Lors de l'injection de l'adrénaline, par exemple, ce sont les cellules pigmentaires de l'*intertache* qui se contractent les *premières*, et la réponse est d'autant plus intense qu'on se rapproche davantage de la ligne médio-ventrale (adréalinisation d'un Axolotl « moyen » séjournant sur fond gris). L'efficacité locale de l'adrénaline est donc manifestement liée aux variations locales de l'innervation sympathique¹).

¹) La section médullaire ne nivelle-t-elle pas le dessin par anéantissement fonctionnel de cette innervation différenciatrice?

L'action directe de l'adrénaline sur les mélanocytes étant éliminée par nos expériences antérieures, le sympathicomimétique n'intervient que par intermédiaire du sympathique périphérique de l'animal.

Adaptation chromatique et l'innervation sympathique de la peau

On pourrait reprocher à ces observations leur nature pharmacodynamique. Nous allons cependant montrer que les *effecteurs physiologiques* de la mélano-constriction agissent avec la *même sélectivité*! Le déplacement d'un Axolotl sur un fond blanc déclenche une mélano-constriction progressive. D'origine visuelle, cette réaction est nerveuse (p. 143). L'observation minutieuse de l'animal en voie d'éclaircissement nous montre que, là aussi, la mélano-constriction est très *sélective*: ce sont toujours les régions ventrales qui réagissent les premières, la réaction s'étendant progressivement vers les régions dorsales. C'est au niveau des intertaches, que les effets de l'« adaptation chromatique » sont les plus précoces et les plus marqués.

Nous savons que cette réponse sélective n'est point due à la sensibilité plus ou moins grande des mélanocytes vis-à-vis des régulateurs physiologiques — elle ne peut être produite que par un seul facteur: le degré de l'innervation sympathique de la peau.

L'évolution même de l'adaptation de la livrée au fond blanc démontre clairement que, fonctionnellement du moins, l'innervation sympathique est particulièrement intense au niveau de l'intertache claire du dessin cutané de l'Axolotl, qu'elle est d'autant plus efficace qu'on s'approche davantage du ventre de l'animal. Ainsi donc, le dynamisme du dessin mélanique de l'Axolotl confirme amplement la notion de l'innervation sympathique en tant que facteur différenciateur de l'ornementation mélanique de la peau. Nous arriverons d'ailleurs aux conclusions semblables en étudiant l'évolution de la livrée à la suite de l'hypophysectomie.

Évolution de l'hypophysectomie et l'innervation sympathique de la peau

Le développement de la décoloration postopératoire chez les animaux totalement hypophysectomisés révèle des faits tout à fait analogues: la réaction mélanocytaire est nettement différentielle.

11 h. — Hypophysectomie totale d'un Axolotl d'une teinte noire presque uniforme, dessin et polarisation à peine apparents (ventre gris-foncé aux taches noires mal délimitées, dos et flancs uniformément foncés.).

14 h. — Réapparition du dessin mélanique. La reconstitution d'une moucheture très franche est particulièrement nette au niveau du ventre: cette différenciation est due à l'éclaircissement sélectif de la teinte fondamentale. Le dos et les flancs supérieurs restent encore uniformément sombres; seuls les flancs inférieurs montrent le début de la régénération des taches pigmentaires.

15 h. — La différenciation du dessin est remontée aux flancs supérieurs: sur un fond brunâtre, se dessinent des taches noires aux limites toutefois estompées. Le dos reste encore uniformément sombre. Par contre, le dessin des flancs inférieurs est maintenant excessivement franc: les taches noires aux contours vifs sont séparées par une teinte fondamentale grise.

17 h. — Redifférenciation du dessin dorsal.

Le lendemain l'animal est uniformément éclairci: la teinte générale est d'un jaune sale, tout dessin est disparu: les taches résiduelles sont représentées par des ombres grises.

Cette observation nous montre que l'éclaircissement cutané de « l'hypophyséoprivation » suit un ordre rigoureusement déterminé: il est d'autant plus précoce que le territoire est plus ventral, il est particulièrement intense au niveau de la teinte fondamentale. Cela ne doit pas nous étonner — l'hypophysectomie équivaut au démasquage expérimental du tonus sympathique physiologique. Ce sont les territoires au tonus sympathique relativement accentué — les intertaches, les régions les plus proches de la ligne médioventrale qui réagissent les premières. L'hypophysectomie révèle donc les *inégalités dans la tonicité sympathique locale de la peau*; elle nous montre que la polarisation dorso-ventrale, aussi bien que le dessin mélanique, sont dus à l'innervation sympathique différentielle de la peau de l'animal.

Reconstitution du dessin chez l'Axolotl hypophysectomisé après la mort de l'animal

Le réétalement « post-mortem » des mélanocytes nous amène d'ailleurs aux conclusions tout à fait analogues. La reconstitution du

dessin tacheté, normalement aboli chez l'animal hypophysectomisé, ne peut reposer que sur une topographie particulière du sympathique!

Comme nous le montrent les 6 dessins de la fig. 61, la réaction mélanocytaire a été excessivement *différentielle*: l'étalement est d'autant plus accusé que le mélanocyte est plus « dorsal »; il est sensiblement plus faible dans les intertaches que dans les taches au même niveau dorso-ventral (fig. 61).



Fig. 61. — Réétalement « différentiel » des mélanocytes accompagnant le rétablissement du dessin chez l'*Axolotl* hypophysectomisé après la mort de l'animal.

Comparer cette figure avec la figure 21.

Les raisons de cette sélectivité sont bien faciles à saisir: L'affaiblissement général sympathique se répercutera d'autant plus sur la morphologie mélanocytaire que leur innervation *normale* aura été plus faible. Ce sont donc les mélanocytes dorsaux, et ceux des taches tout particulièrement, qui, les premiers, seront libérés de la mélano-constriction sympathique! ¹⁾

Dédifférenciation du dessin par sympathicolyse périphérique

Les preuves de l'action différenciatrice du système sympathique sont déjà assez éloquentes. Non moins impressionnantes sont les preuves négatives. Nous avons vu que l'injection sous-cutanée de l'ergotamine avait pour résultat un nivellement très marqué du dessin (p. 159). L'examen microscopique nous a montré que ce nivellement n'est pas tant la conséquence d'un assombrissement général que d'un assombrissement sélectif de la teinte fondamentale. L'ergotamine s'attaque, en effet, aux lieux de la sympathicotomie différenciatrice: *en libérant les mélanocytes de l'intertache du contrôle sympathique, l'ergotamine abolit le dessin!*

L'ensemble des faits révélés par l'étude du dynamisme mélanocytaire nous permettent d'affirmer que *le maintien du dessin mélanique différencié est, chez l'Axolotl, fonction de l'innervation sympathique de la peau de l'animal.*

Contrôle sympathique de la livrée et la morphogénèse du dessin

Nos recherches établissent avec certitude l'intervention active du sympathique périphérique dans le *maintien* du dessin mélanique. Quel serait le rôle de l'innervation sympathique dans la *formation* du même dessin?

En identifiant le « facteur différenciateur » avec l'innervation sympathique de la peau, nous sommes bien obligé *d'attribuer au système nerveux végétatif la fonction mélanoinhibitrice* (p. 94).

¹⁾ Il n'est d'ailleurs pas nécessaire de tuer l'animal hypophysectomisé pour régénérer son dessin tacheté. En lésant un certain nombre de filets nerveux cutanés (délamination régionale de la peau par introduction d'une lame d'un scalpel à iridectomie), on atténue localement l'intensité du tonus sympathique mélano-constricteur: il en résulte une réapparition locale de la moucheture pigmentaire!

Cette conclusion, est-elle justifiée? Il semble que oui! L'hypophysectomie, en réduisant tout contrôle pigmentaire à l'intervention exclusive du sympathique crée un régime de mélano-constriction excessivement intense. Or, aucune autre intervention n'est susceptible de déclencher une inhibition mélanocytaire aussi sévère que celle réalisée par l'hypophyséoprivation!

En concluant nos recherches morphologiques, nous avons admis que la genèse du dessin était due à l'inhibition localisée du système mélanocytaire cutané. Ce facteur inhibiteur local, serait-ce l'activité des terminaisons sympathiques cutanées? Nous l'admettons volontiers.

Deux séries de faits, l'une morphologique, l'autre physiologique, par voies convergentes, nous amènent au même point.

La *statique pigmentaire* (morphologie) nous montre que l'éclaircissement local de la livrée est inséparable de l'inhibition circonscrite de l'activité mélanocytaire (ralentissement de la mélanogénèse, de la prolifération cellulaire, etc.). *L'intensité* de cette inhibition cellulaire est fonction du degré de la contraction du chromatocyte. Nous dirons donc que:

a) — L'inhibition fonctionnelle de la cellule pigmentaire — contraction mélanocytaire.

Le *dynamisme pigmentaire* (physiologie) met en relief des inégalités topographiques dans l'activité du sympathique cutané: le *degré de contraction* du mélanocyte cutané est strictement conditionné par *l'intensité locale de l'influx sympathique*. La réactivité physiologique de divers mélanocytes cutanés prouve d'ailleurs que c'est aux points de mélano-constriction maximale que le contrôle nerveux est le plus parfait (ventre, intertaches). Nous dirons donc:

b) — Activité du sympathique périphérique — contraction mélanocytaire.

La logique nous oblige de conclure que c'est *l'activité différentielle du sympathique cutané qui est le responsable immédiat de l'inhibition morphogénétique du système mélanique de la peau de l'Axolotl*.

Avec la mise en relief de l'importance fonctionnelle de la régulation sympathique de la livrée, nous franchissons la seconde étape de la démonstration physiologique que nous nous sommes imposée au début de ce travail. Après avoir montré que le « nivellement chromatique » de la livrée mélanique de l'animal reposait uniquement sur la nature hypophysaire de l'activation pigmentaire, nous arri-

vons à la conviction que l'existence du dessin mélanique repose sur la nature sympathique de sa régulation différenciatrice, sur le caractère essentiellement local (ou plus exactement territorial) de l'inhibition nerveuse de l'activité du mélanocyte cutané.

L'organisation du dessin mélanique de l'*Axolotl*, de même que son étude physiologique, nous conduisent donc à cette conclusion générale:

Le dessin mélanique cutané correspond aux inégalités de l'innervation sympathique de la peau. L'action différenciatrice de l'innervation périphérique assure non seulement le maintien mais encore la formation du dessin. Cette influence morphogène du sympathique repose sur l'action inhibitrice qu'il exerce sur le développement du système mélanique cutané.

CHAPITRE III

COLLABORATION SYMPATHICO-HYPOPHYSIAIRE ET LES LOCALISATIONS PIGMENTAIRES CHEZ L'*AXOLOTL*

La physiologie pigmentaire de l'*Axolotl* est éclaircie par l'identification de régulateurs fondamentaux de la morphogénèse mélanique. La physiologie concrète de la livrée de l'animal est loin d'être épuisée par ces faits essentiels. La livrée normale ignore les états *exclusivement hypophysaires*, comme elle méconnaît aussi l'état de la *sympathicotomie pure*! Dans les deux cas, tout dessin cutané serait aboli: par *mélano-dilatation uniforme* (ergotaminisation intense), dans un cas, par *mélano-constriction uniforme et généralisée* (hypophysectomie), dans l'autre cas!

Ces deux cas extrêmes ne représentent que des abstractions physiologiques: le maintien de la livrée normale exige, chez l'*Axolotl*, une *collaboration* constante de nos deux régulateurs antagonistes. C'est l'étude de cette collaboration qui fera l'objet de ce chapitre.

La régulation sympathico-hypophysaire du dessin mélanique peut être envisagée de deux façons différentes:

a) La physiologie de la livrée — c'est l'*interférence* de deux régulateurs à la *périphérie* cutanée!

b) La physiologie de la livrée — c'est la *coordination centrale* de deux régulateurs antagonistes!

C'est le premier aspect du problème qui nous préoccupera en tout premier lieu; l'étude du second est réservée aux chapitres ultérieurs.

Dans les lignes qui suivent, nous essayons de montrer pourquoi la coexistence de réglages sympathique et hypophysaire entraîne inéluctablement la constitution d'une livrée mélanique très différenciée. Bien des points de cette démonstration se réduiront à une simple récapitulation de faits déjà connus! D'autres, par contre, conduiront aux faits nouveaux, aux hypothèses nouvelles.

Réduites à l'essentiel, les forces physiologiques en présence se ramènent à l'hormone mélanotrope circulante, d'une part, à l'activité du système sympathique de la peau, d'autre part. L'intervention hypophysaire est diffuse, elle agit d'une façon uniforme sur toute l'étendue de la livrée; la tonicité sympathique, faible au dos et aux taches augmente progressivement dans la direction ventrale tout en étant nettement plus intense dans les intertaches.

Il est facile de se représenter les répercussions physiologiques de cet état de choses. L'influence sympathique étant inhibitrice, celle de l'hormone mélanotrope, par contre, nettement activante, la vitalité locale du tissu mélanique sera nécessairement la *résultante* de ces deux influences antagonistes. Ainsi, les *taches* représentent les lieux de *prédominance endocrinienne* « *mélanotrope* » (hypophysaire), la *teinte fondamentale* est, par contre, caractérisée *par une prédominance sympathique*. Cela se traduit évidemment par des variations caractéristiques de la morphologie mélanocytaire: aux lieux de prédominance « hypophysaire », les mélanocytes seront plus ou moins étalés; au fur et à mesure de l'accentuation de la tonicité sympathique antagoniste (intertaches et approche aux régions ventrales de la livrée), la mélano-constriction sera nettement dominante.

Tout aussi claire est l'origine physiologique des variations locales de la densité pigmentaire. Le *gradient métabolique local* du tissu mélanique est naturellement déterminé par le rapport local des facteurs sympathique (mélano-inhibiteur) et hypophysaire (mélano-activateur). C'est donc aux taches que la mélanogénèse *doit* être plus intense, la prolifération mélanocytaire *doit* être plus active.

L'hypothèse des interférences sympathico-hypophysaires explique d'ailleurs certaines particularités de nos courbes pigmentaires, tout spécialement la stabilisation de la densité mélanocytaire superficielle au niveau des flancs inférieurs (livrée claire, p. 48 et fig. 16). L'inhibition totale de l'activité mélanocytaire est irréalisable dans une livrée normale, puisque la circulation véhicule constamment

une certaine quantité d'hormones mélanotropes qui permettent ainsi une certaine activité résiduelle de la cellule mélanique de la peau.

Reste l'interprétation physiologique des *localisations histologiques* du pigment: l'emplacement de la cellule mélanique est-il, lui aussi, la résultante des interférences sympathico-hypophysaires? La mélanisation malpighienne est-elle également soumise à une régulation neuro-endocrinienne?

La réponse n'est pas immédiate: pour éclaircir ce problème, nous allons étudier de plus près les modifications biologiques du milieu créées par l'antagonisme périphérique sympathico-hypophysaire. Nous examinerons tout d'abord le déterminisme physiologique des localisations *mélanocytiques*, pour passer ensuite aux causes de la distribution particulière du pigment *malpighien*.

A. — Déterminisme physiologique des localisations tissulaires du mélanocyte

Nos recherches histologiques ont établi un point capital: le mélanocyte des Batraciens est une cellule amiboïde, une cellule *migratrice*! Pour toute cellule migratrice, le problème de sa localisation se ramène à la recherche des causes qui déterminent son déplacement dans le milieu tissulaire.

En ce qui concerne le mélanocyte de l'Axolotl, le déterminisme de ses déplacements au sein des tissus cutanés est étroitement conditionné par la « *polarisation neuro-endocrinienne* » du derme tégumentaire.

Imaginons nous une cellule pigmentaire isolée se trouvant dans un milieu tissulaire « sympathicotonique » — ce mélanocyte serait entièrement immobilisé, « bloqué », sans intervention de l'hormone mélanotrope! ¹⁾ Or, nous avons vu que l'activation endocrinienne déclenche une mobilisation intense de mélanocytes migrants. Ce qui se passe à une grande échelle lors de l'activation, doit encore se

¹⁾ Les recherches embryologiques de Gilson (1926) ont montré que l'amiboïdisme intense des mélanocytes « larvaires » cesse brusquement, et ceci au moment précis de l'entrée en fonction de l'appareil mélano-constricteur qui, chez les Poissons, est, sans aucun doute, d'origine sympathique! Le mélanocyte « fixé » — seules subsisteront les réactions de l'étalement et de la mélano-constriction cellulaires.

La tonicité sympathique possède donc un pouvoir réel d'immobilisation vis-à-vis des mélanocytes migrants!

reproduire, avec une envergure bien moindre, dans une livrée claire en équilibre chromatique.

Chez un tel animal, le sang circulant contient toujours une certaine quantité d'hormones mélano-activantes: celle-ci parviendra donc au mélanocyte « bloqué »; mais elle y parviendra par une voie déterminée — *la voie vasculaire!*

Les conséquences de cet état de choses sont très importantes: l'hormone mélano-activante n'arrivant à la cellule pigmentaire bloquée *que d'une seule direction*, c'est donc du côté orienté vers le capillaire que la mobilisation du cytoplasme mélanocytaire aura été la plus intense¹⁾. La cellule pigmentaire se déplacera donc lentement vers la source constante de l'hormone mélanotrope — la paroi capillaire.

L'antagonisme entre la sympathicotonie tissulaire et la circulation sanguine mélano-activante (hormones hypophysaires) crée ainsi dans la peau une *polarité chimiotactique* qui détermine le sens des déplacements mélanocytiques. Examinons, de ce point de vue, les localisations mélanocytiques de l'animal.

Chez l'Axolotl, les dispositions anatomiques sont telles que c'est au niveau du derme le plus superficiel que s'étale le réseau capillaire puissant. L'animal étant clair (nous analysons pour l'instant la topographie mélanocytaire dans une livrée claire très différenciée, p. 50) est donc nettement sympathicotonique. Puisque c'est l'hormone mélanotrope qui oriente le déplacement des mélanocytes « bloqués » de la peau, c'est vers la surface du derme que se dirigera la migration des cellules pigmentaires profondes. L'intensité de cette migration sera toutefois réglée par l'ampleur de la sympathicotonie locale. Celle-ci, nous le savons, est *relativement* (nous disons « relativement », parce qu'il s'agit d'un animal clair, donc sympathicotonique!) *faible* au niveau de la tache mélanique foncée (p. 173) — n'avons-nous pas constaté le dynamisme particulier des mélanocytes dans les taches dorsales — c'est donc au niveau de la tache aussi que le mouvement ascensionnel de mélanocytes sera *le moins entravé*. Les mélanocytes parvenus au derme superficiel y seront particulièrement nombreux (indice moyen: 58). Fait plus important encore: en grande majorité, il s'agira ici de mélanocytes *rigoureusement péri-capillaires*: 90% des mélanocytes superficiels se localisent sur la paroi même du capillaire. Cette extrême sélectivité s'explique facilement par notre hypothèse du chimiotactisme endocrinien!

¹⁾ L'hormone mélanotrope, avons nous vu, agit *directement* sur le cytoplasme mélanocytaire.

Tout autres sont les conditions physiologiques au niveau de la teinte fondamentale claire — ici la balance neuro-endocrinienne penche fortement en faveur de l'inhibition sympathique. La mobilité des mélanocytes sera donc très restreinte. Peu nombreuses seront les cellules ayant atteint la surface du derme. L'influence chimiotactique de l'hormone mélanotrope s'exercera pourtant, mais c'est avec grande peine que les cellules pigmentaires sous-épidermiques sauront se rapprocher des capillaires: le derme superficiel, n'est-il pas le siège même des inhibiteurs sympathiques de la peau? (Terminaisons nerveuses sous-épithéliales!)

Nous constatons alors un fait, en apparence, paradoxal: 76% seulement des mélanocytes superficiels sont péricapillaires! (Remarquons en passant que leur densité totale est très basse). La constatation nous paraîtra étonnante. En effet: dans un milieu *fortement inhibiteur*, n'est-ce pas au contact intime de capillaires, véhicules de l'hormone mélanotrope activante, que se réalisent les conditions les plus favorables à la vie du mélanocyte? Si la topographie des cellules pigmentaires était uniquement déterminée par la multiplication cellulaire aux lieux *physiologiquement les plus favorisés* (et « a priori » cette hypothèse n'a rien d'in vraisemblable) — c'est *exclusivement* sur les capillaires qu'on devrait rencontrer — au niveau de l'intertache sympathicotonique — les mélanocytes superficiels! Or, il n'en est rien! 24 % de ces cellules se disséminent *dans* les larges mailles du réseau capillaire superficiel. Le fait est, par contre, tout à fait normal si nous l'examinons à la lumière de l'hypothèse chimiotactique: il s'agit tout simplement de mélanocytes bloqués dans leur migration — l'intensité de l'inhibition sympathique superficielle est telle qu'ils n'arrivent même pas à entrer en contact avec la paroi vasculaire!

Preuves expérimentales du déterminisme « chimiotactique » des localisations périvasculaires des mélanocytes

La polarisation chimiotactique du milieu tissulaire créée par l'antagonisme sympathico-hypophysaire explique d'ailleurs l'affinité frappante des mélanocytes aux capillaires. Très souvent, les cellules pigmentaires accompagnent les vaisseaux en formant de véritables manchons chromatiques. Chez les individus à système mélanique fortement inhibé (les Axolotls albinos, par exemple), les mélanocytes périvasculaires sont les seuls représentants du système pigmentaire.

Les causes de cette prédilection ne sont nullement histologiques (structure « spéciale » de l'adventice, par exemple), elles sont *physiologiques*. Nous allons le prouver expérimentalement.

a) — SUSPENSION PROVISOIRE DE L'ORIENTATION PÉRICAPILLAIRE
DES MÉLANOCYTES

Un Axolotl clair aux zones cutanées « albinotiques » est soumis à l'activation pigmentaire intense. Au bout de 6 semaines, l'animal est fortement mélanisé. Le territoire oligomélanique reste cependant clair; ici, le système pigmentaire est composé de rares cellules

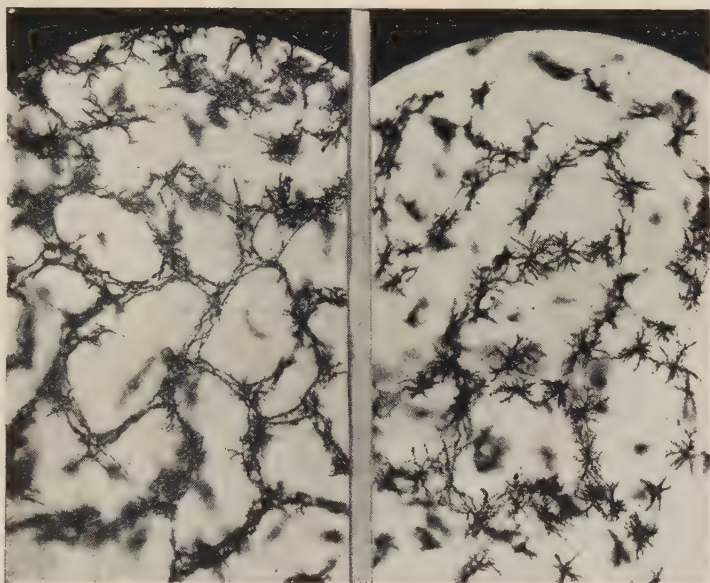


Fig. 62.

Fig. 63.

Fig. 62. — *Manchons mélaniques péricapillaires dans un territoire oligomélanique.*

Les dendrites entourent la paroi endothéliale des vaisseaux. (Au haut de la figure, passage au territoire délaminé. Disparition subite de l'arrangement péricapillaire des mélanocytes.)

Fig. 63. — *Même région après délamination cutanée.*

Les arborescences mélanocytiques abandonnent la paroi capillaire pour s'étaler sur le plan de la membrane basale.

rameuses exclusivement *péricapillaires*. Très ramifiées, elles forment des manchons pigmentaires typiques: l'ensemble des arborescences pigmentaires s'applique intimement en les entourant aux parois capillaires (fig. 62).

Par une courte incision cutanée, on délamine la peau albinotique du plan musculaire. Cette opération *n'arrête pas* la circulation capillaire (ce réseau reste en continuité avec les vaisseaux de la peau non-délaminée), seuls les filets nerveux sous-cutanés sont plus ou moins lésés.

Les suites immédiates de l'opération sont suprenantes: les ramifications mélanocytiques *abandonnent* aussitôt le paroi vasculaire pour s'étaler sur le plan de la membrane basale (fig. 63)!

Les mélanocytes ne se sont point contractés — la circulation des substances « mélanotropes » n'a donc pas été interrompue. (Lorsque la circulation est *interrompue*, on constate une contraction sensible des mélanocytes.) Si les mélanocytes ont toutefois modifié l'orientation de leurs arborescences, cela ne peut être dû qu'à la diminution de la sympathicotomie locale (lésion nerveuse!).

Le chimiotactisme mélanocytaire exige une polarisation *physiologique* du milieu: c'est parce qu'il y a inhibition tissulaire locale que l'arborescence s'applique à la surface capillaire. Cette cause disparue, l'arborescence s'étalera *librement* — en s'orientant suivant les plans lamelleux de la basale.

La « désorientation » des mélanocytes périvasculaires n'est d'ailleurs que provisoire. Dans une semaine (reconstitution de la sympathicotomie cutanée!?), les ramifications mélanocytiques s'infléchissent de nouveau sur les parois capillaires — les manchons pigmentaires sont reconstitués!

b) — GREFFES CUTANÉES ET FORMATION DES MANCHONS PÉRIVASCULAIRES

Plus instructive encore est l'évolution des mélanocytes périvasculaires dans les greffons autoplastiques.

La peau « albinotique » du même animal est transplantée en deux points différents: *a)* sur le territoire albinotique voisin, *b)* dans la peau animale hyperpigmentée. Le lendemain — dislocation complète des manchons pigmentaires: comme dans l'observation précédente, les arborescences, en abandonnant les capillaires, se sont étendues sur le plan de la basale. Le retour à la circulation normale (qui

demande 5-6 jours) s'accompagne d'une reconstitution des manchons, mais ceci dans *un* des greffons seulement: celui qui a été greffé au territoire *albinotique*. Dans le cas *b*), cette reconstitution sera *bien plus tardive* (donc postérieure au rétablissement de la circulation normale!). Nous admettons que, dans le cas *b*), le rétablissement de l'innervation sympathique inhibitrice a été plus torpide que dans le cas *a*). La reconstitution du manchon périvasculaire coïncidera avec le rétablissement de la polarité chimiotactique initiale, en ce moment l'antagonisme « neuro-endocrinien » aura été localement rétabli!

Ces observations nouvelles prouvent manifestement que les parois capillaires exercent sur les ramifications mélanocytiques une action attractive certaine, mais elles prouvent en même temps, et ceci est essentiel, que cette affinité a des causes non point morphologiques mais purement physiologiques. Ces causes ramenées à la polarisation chimiotactique du milieu tissulaire (polarisation déterminée par la coexistence des régulateurs sympathique et hypophysaire de la cellule mélanique) apportent une confirmation expérimentale à notre hypothèse du déterminisme sympathico-hypophysaire des localisations tissulaires du mélanocyte cutané de l'*Axolotl* (p. 174).

Différenciation des taches et l'hypothèse du chimiotactisme sympathico-hypophysaire

Nous avons déjà eu l'occasion de mentionner la condensation croissante de mélanocytes à la périphérie des taches au fur et à mesure de l'approche aux flancs inférieurs. L'augmentation progressive de la sympathicotomie au niveau de la teinte fondamentale dorsale accentuait le contraste entre l'intertache, de plus en plus pauvre en pigment, et la *marge* des taches voisines qui, au contraire, s'enrichissait manifestement en cellules pigmentaires.

L'hypothèse des attirances chimiotactiques donne à ce fait curieux une interprétation physiologique: les taches étant les lieux de prédominance mélano-activante, c'est vers elles que se dirigent les mélanocytes de l'intertache de plus en plus sympathicotomique!

Nous allons d'ailleurs montrer que l'hypothèse de la « polarisation chimiotactique » du milieu tissulaire rend parfaitement explicite le caractère pratiquement irréversible de l'évolution chromatique de la peau chez l'*Axolotl* soumis aux activations pigmentaires intermittentes.

Évolution irréversible du dessin et l'hypothèse du chimiotactisme sympathico-hypophysaire

L'architectonique mélanocytaire de la livrée de l'Axolotl est dominée par le fait suivant : l'évolution structurale de la livrée est *irréversible*. Soumettons un Axolotl en activation pigmentaire (prédominance des mélanocytes superficiels, etc.) au régime fortement sympathicotonique. La topographie de divers mélanocytes cutanés ne subira de ce fait pas la moindre modification : les cellules pigmentaires contractées resteront figées sur place — l'édifice pigmentaire tout entier sera simplement cristallisé.

Le chimiotactisme sympathico-hypophysaire, par sa nature même, est *un mécanisme à sens unique* ! Une cellule pigmentaire qui a pu s'avancer vers l'épiderme *ne rétrogradera plus*. Une impulsion inhibitrice, aussi puissante qu'elle puisse l'être, n'aura qu'un seul effet : elle bloquera la cellule pigmentaire ! Pour qu'il puisse y avoir un chimiotactisme négatif (refoulement des mélanocytes vers le derme profond), il aurait fallu déplacer la source même de la mélano-activation, modifier la topographie vasculaire de la peau !

Nous saisissons maintenant les raisons d'être de l'évolution irréversible de la livrée. Si, au lieu d'examiner les animaux de taille moyenne (14-16 cm.), nous analysons la topographie mélanocytaire chez les Axolotls clairs, mais *adultes*, nous trouverions entre nos animaux des différences essentielles.

Chez l'adulte, malgré la sympathicotomie manifeste (mélanoconstriction, oligomélanie), la densité mélanocytaire superficielle est *plus forte* que celle du derme profond ; les mélanocytes intraépidermiques, encore si rares chez le jeune, sont, par contre, assez nombreux chez l'adulte.

Il n'y a là aucune contradiction avec nos hypothèses morphogénétiques. Chez l'Axolotl clair, jeune, la sympathicotomie n'est jamais absolue (persistance de la sécrétion hypophysaire !) — la migration mélanocytaire est simplement très ralentie. A la moindre détente sympathique, aussi transitoire qu'elle puisse l'être, le mélanocyte reprendra aussitôt sa marche vers les lieux de l'activation, vers le réseau capillaire sous-épithélial. Les mélanocytes profonds arriveront bien à la surface mais avec un retard considérable. Ce n'est que chez les individus clairs âgés (1-2 ans) que le réseau mélanocytaire superficiel sera suffisamment garni, et c'est alors que nous verrons se dessiner, à la surface, des taches mélaniques des flancs supérieurs, taches qui, chez l'Axolotl clair, étaient encore « enfouies » dans la profondeur du derme (fig. 5 et 18) !

B. — Mélanisation « malpighienne » et son déterminisme sympathico-hypophysaire

L'intensité de la pigmentation malpighienne est, elle aussi, fonction des interférences périphériques sympathico-hypophysaires. Premièrement (a) — parce que ceux-ci règlent l'intensité de la migration mélanocytaire du derme dans l'épiderme, secondairement (b) — parce que le bilan neuro-endocrinien local influence le passage du pigment mélanocytaire dans la cellule malpighienne de l'épiderme.

a) — La migration est incompatible avec le blocage sympathique du mélanocyte. C'est donc au dos et surtout au niveau des taches, qu'elle aura le plus de chances à se réaliser. Nous verrons donc la densité du réseau *mélanocytaire* épidermique décroître dans le sens ventral (Axolotl « moyen » et foncé).

b) — Nous avons cependant dit que la présence de mélanocytes *rameux* intraépidermiques n'entraîne pas nécessairement une mélanisation malpighienne. Vers les flancs inférieurs, au ventre surtout, la livrée noire, encore très riche en mélanocytes dendritiques, est, toutefois, très pauvre en pigment malpighien. Ainsi donc, un contact matériel entre les surfaces cellulaires du mélanocyte et de l'élément malpighien épidermique n'est pas suffisant à la transmission pigmentaire. Des conditions physiologiques très étroites règlent ce processus délicat.

Examinons un mélanocyte intraépidermique contracté : tout son pigment, rassemblé en masse compacte, écarte nettement les unes des autres les cellules malpighiennes voisines. Malgré ce contact mécanique excessivement intime, jamais le mélanocyte contracté ne saura passer la moindre parcelle de sa mélanine à l'élément épithélial. La sympathicotomie empêche donc manifestement la transmission pigmentaire.

Le transfert exige le *concours de l'hormone mélanotrope*. Il faut admettre que celle-ci modifie les propriétés colloïdales de deux cytoplasmes, si distincts dans leur nature, dans le sens qu'elle *rend leur accollement possible* ! (Peut-être s'agit-il de modifications transitoires de la viscosité cytoplasmique !?) Ce n'est qu'à ce moment que la transmission pigmentaire pourra être réalisée.

Les limites physiologiques compatibles avec le transport pigmentaire « intercellulaire » semblent être très étroites : 1^o — une sympathicotomie moyenne entravera, malgré la présence des hormones hypo-

physaires abondantes, le passage de la mélanine « dendritique » à la cellule banale du revêtement épidermique, 2^o — une surabondance des hormones mélanotropes aura, elle aussi, la même action empêchante.

1^o — Comme le montre la fig. 47, la mélanisation « malpighienne » n'a pas lieu (ou, du moins, est-elle excessivement restreinte) dans la moitié inférieure de la livrée chez un Axolotl soumis à une activation pigmentogène endocrinienne : les mélanocytes dermiques ont immigré en abondance dans l'épiderme, ils y sont même très ramifiés — les cellules épithéliales voisines ne sont pas pour cela pigmentées. Il faut donc croire que la sympathicotomie agit sur les propriétés physiques du cytoplasme malpighien en empêchant, peut-être, l'accolement aux arborescences dendritiques et rendant ainsi tout transport pigmentaire illusoire.

2^o — La même défaillance de la mélanisation malpighienne existe, lorsque le mélanocyte dendritique se trouve brusquement en présence d'un *fort excès* d'hormones hypophysaires. Nous constatons bien une très forte arborisation mélanocytyque, mais elle est d'un caractère assez spécial (clasmatose intense des prolongements cellulaires !) — là aussi, la mélanisation malpighienne fait entièrement défaut. N'y aurait-il pas, là aussi, un facteur physique (peut-être colloïdal) qui modifie les propriétés cytoplasmiques de la *cellule rameuse* à tel point que son adhérence à la cellule malpighienne est rendue impossible ? La clasmatose qui peut aller jusqu'au détachement réel des amas pigmentaires mélanocytyques (voir p. 107) ne traduirait-elle pas des modifications réelles et profondes de la structure protoplasmique qui ne sont pas sans analogie avec les transformations successives d'une goutte semi-liquide sollicitée par des chutes locales de la tension superficielle (émulsion progressive dans le milieu de « pseudopodes » émis aux différents points de la « cellule artificielle »).

Une telle défaillance de la mélanisation malpighienne, nous la rencontrons dans nos expériences de l'implantation de l'hypophyse xénoplastique à l'Axolotl ou bien lors de l'insertion sous-cutanée de la poudre posthypophysaire (p. 127). Nous constatons alors ceci : les mélanocytes intraépithéliaux les plus proches de la basale seront en clasmatose intense — il n'y aura, cependant, aucune mélanisation malpighienne. A la surface de l'épiderme, nous rencontrerons, par contre, des mélanocytes dendritiques normaux pigmentant les cellules malpighiennes : ce n'est donc qu'en présence d'un *certain* équilibre sympathico-hypophysaire que l'« inoculation » du pigment aux cellules épithéliales est réalisable !

La collaboration neuro-endocrinienne est d'ailleurs nécessaire à l'activité normale du mélanocyte cutané. L'action excessive de l'hormone mélanotrope de l'expérience précédente entrave non seulement la pigmentation malpighienne, elle empêche aussi la migration mélanocytaire : celle-ci, même très intense, n'aura lieu que dans la période finale de la réaction, lorsque l'extrême clasmotose mélanocytaire aura déjà disparu. On constate d'ailleurs le même phénomène lors de l'hyperpigmentation physiologique : nous l'avons décrit chez l'*Axolotl* élevé depuis sa naissance sur fond noir (Vilter, 1931) : l'hyperpigmentation, dans ses phases ultimes, peut même conduire à une certaine dépigmentation de l'épiderme (fig. 37).

On peut supposer que l'hormone mélanotrope, en agissant d'une façon trop exclusive, exerce sur le mélanocyte une action *cytotoxique* : telle serait l'origine de la phase « involutive » de l'hyperpigmentation ; une véritable dislocation cellulaire attire alors en abondance des mélanophages lymphocytaires.

L'analyse structurale de la livrée de l'*Axolotl* abordée dans la première partie de ce travail trouve son dénouement dans les recherches purement physiologiques. L'existence d'une double régulation de l'activité vitale du mélanocyte cutané de l'*Axolotl* exerce une action morphogène puissante sur toute l'organisation cellulaire de la livrée mélanique de l'animal. L'intensité relative de la fonction hypophysaire ou sympathique ne se contente pas de régler la teinte générale des téguments, l'intensité moyenne de la mélanogénèse — l'antagonisme morphogénétique de ces régulateurs fondamentaux conditionne étroitement la localisation précise de chaque cellule pigmentaire de la livrée. Quel que soit l'architectonique cellulaire de la livrée, qu'il s'agisse de robes pigmentaires excessivement différenciées de l'animal clair ou bien, au contraire, de robes sombres pratiquement homogènes, partout c'est uniquement la valeur du balancement sympathico-hypophysaire qui est le facteur déterminant de la morphogénèse pigmentaire!

CHAPITRE IV

DYNAMISME DU DESSIN ET SES RÉGLAGES PHYSIOLOGIQUES

Déterminisme « organique » du dessin

L'innervation sympathique régionale, l'activité sécrétoire de l'hypophyse sont seules indispensables à la genèse du dessin. Elles créent à la *périphérie* des conflits neuro-endocriniens locaux qui fixent les destinées du mélanocyte cutané de l'*Axolotl*.

Chez un animal soustrait à toute influence pigmentogène extérieure, on verra donc se former un dessin tacheté, et celui-ci sera parfait. C'est bien ce que nous constatons en élevant les Axolotls *aveugles* (abolition du contrôle visuel!) à *l'obscurité totale* (suppression de l'action pigmentogène de la lumière).



Fig. 64. — *Différenciation parfaite du dessin mélanique chez l'Axolotl aveugle séjournant en permanence à l'obscurité totale.*

(Préparation totale d'une bande cutanée dorso-ventrale.)
Axolotl adulte.

Sur un fond très clair, sont disséminées des taches foncées, très régulières, aux contours excessivement tranchés. La polarisation dorso-ventrale est, elle aussi, très nette. Des dessins aussi différenciés, nous ne les rencontrerons jamais chez un animal normal, même élevé sur un fond blanc (fig. 64) !

A l'échelle microscopique, nous retrouvons dans la livrée de l'aveugle la même différenciation parfaite. Des mélanocytes maximallement contractés de la teinte fondamentale, nous passons *sans transition* aux mélanocytes *excessivement rameux* de la tache foncée (fig. 65).

Or, malgré cet étalement mélanocytaire local très accentué, l'Axolotl aveugle obscurci est nettement *oligomélanique* : sa teinte tégumentaire est pâle ; la peau se signale par un certain degré de translucidité que ne possèdent jamais les individus élevés à la lumière, même sur fond blanc. La densité pigmentaire de l'animal est, en effet, très basse.



Fig. 65. — *Contraste cyto-morphologique très accusé entre les cellules pigmentaires de la tache et celles de l'intertache chez l'Axolotl aveugle séjournant à l'obscurité totale. Étalement maximal de mélanocytes dans la tache; leur contraction maximale dans la teinte fondamentale voisine.*

Peau dorsale. Comparer cette figure avec la première rangée horizontale de la figure 21.

L'activité hypophysaire de notre animal est certainement restreinte, mais faible aussi est la tonicité sympathique de l'organisme. L'activité, en quelque sorte, « résiduelle » de deux antagonistes est toutefois amplement suffisante à la morphogénèse d'un dessin mélanique parfaitement différencié !

Cet exemple, très frappant, prouve le *déterminisme interne* du dessin mélanique de l'Axolotl.

Déterminisme « externe » du dessin mélanique

Aucun autre exemple ne montre aussi bien l'existence d'un déterminisme « externe » du dessin que celui du même Axolotl aveugle !

Le dessin, si parfaitement organisé de l'aveugle, est un produit « artificiel » — il n'est réalisé qu'à l'obscurité totale. Tout l'édifice mélanocytaire est excessivement fragile : il suffit de mettre l'aveugle à la *lumière* pour qu'une hypermélanisation intense anéantisse rapidement le dessin de l'animal.

Cette action nivellatrice ne peut guère être empêchée — la *vision* manque. Que se passe-t-il ? En absence de la fonction visuelle, pigmento-régulatrice, la lumière active intensément l'hypophyse de l'aveugle, et c'est cette activation qui détermine la mélanisation complète des téguments.

Or, nous savons que, chez un Axolotl normal séjournant sur un fond indifférent (gris) ou même très lumineux (blanc), cette activation hypophysaire ne se produit pas : *l'activité mélanotrope* de la glande pituitaire est donc manifestement *réglée par la vision*. Mais le rôle de la vision ne se limite point à cette tâche : *la tonicité sympathique de la peau est nettement entretenue par les excitations de la rétine*. Comme nous verrons plus tard, le maintien du dessin normal est manifestement lié à la fonction mélano-constrictrice de la rétine. Influençant à la fois les deux régulateurs pigmentogènes, l'appareil visuel de l'Axolotl représente *le centre moteur* des réactions chromatiques.

Le chapitre suivant est précisément consacré à la coordination visuelle des activités sympathique et hypophysaire.

Régulation visuelle du dessin cutané

Les expériences classiques de « l'adaptation chromatique » (Pouchet) ont montré que la réactivité pigmentaire la plus nuancée est assurée par la vision. L'équilibre neuro-endocrinien d'un Axolotl clair séjournant sur un fond blanc est modifié aussitôt que l'animal est déplacé sur un fond moins lumineux, gris, par exemple. Un nouvel équilibre atteint, la livrée se stabilise à un niveau chromatique différent (Axolotl « moyen »). Sur fond noir, un troisième déplacement neuro-endocrinien assure à l'animal l'hyperpigmentation nivellatrice — signe manifeste de la domination « hypophysaire ».

Toutes ces réponses, si nuancées, sont impossibles en absence de la vision : c'est donc l'œil qui est le *point de départ* de toutes ces régu-

lations neuro-endocriniennes. L'étude du rôle pigmento-régulateur des champs rétinien est loin d'être simple. Nous avons vu que la régulation pigmentaire de la livrée est assurée par un mécanisme *double* : deux effecteurs pigmento-moteurs nettement antagonistes agissent sur la cellule pigmentaire cutanée.

De quelle façon un seul et unique organe — la rétine, arrive-t-il à régler à la fois les deux mécanismes contradictoires?

Nous nous trouvons en présence de deux hypothèses possibles :

A) — La rétine tout entière est un récepteur *non différencié* : vivement éclairée, elle met en branle *un seul* mécanisme — les effecteurs sympathicotoniques de l'organisme, pour les uns (a) (Poissons, certains Reptiles — Murisier, von Frisch, Hogben), les effecteurs purement hypophysaires pour les autres (b) (Batraciens — Hogben, Sélaciens — Veil et Lundstrom).

B) — La rétine est un récepteur *très différencié* : aux centres de la régulation sympathique s'ajoutent des régions, spécialisées en vue de régulation strictement hypophysaire (régulation visuelle double).

La *valeur fonctionnelle* de ces deux mécanismes ne sera naturellement pas la même. Prenons un cas concret — l'action éclaircissante du fond blanc !

Dans l'hypothèse « Aa », l'activité sécrétoire de l'hypophyse se maintient à un *niveau constant*. L'accentuation ou bien le nivellement du dessin est uniquement réglée par la tonicité visuelle « réflexe » du sympathique cutané. Ce mécanisme physiologique demandera de la part du système sympathique cutané un effort important et permanent.

Il en sera de même pour l'hypothèse « Ab » : le dessin différencié de l'animal est manifestement lié à la tonicité sympathique cutanée. Or, suivant la conception « Ab », l'intensité de ce contrôle est immuable : les variations « visuelles » de l'activité hypophysaire de l'animal auront donc constamment à combattre l'influence antagoniste puissante du sympathique !

La régulation visuelle *double* présente pour l'organisme des avantages incontestables : le même stimulant visuel — le fond blanc dans le cas précis — déclenchera dans l'œil deux réactions simultanées, *l'activation du système sympathique mélan-constricteur, l'inhibition-réflexe de l'appareil hypophysaire*. Ces deux mécanismes agiront en synergie fonctionnelle parfaite : la mélan-constriction sympathique sera manifestement *appuyée* par le ralentissement de l'activité mélan-stimulante de l'hypophyse.

Quels sont les mécanismes réels de la coordination sympathico-hypophysaire chez l'Axolotl? Quelle est la différenciation pigmentomotrice des champs rétinien de l'animal? — telles sont les questions que nous allons étudier.

Balancement sympathico-hypophysaire et son réglage visuel chez l'Axolotl

Une série d'expériences démontre clairement que *l'excitation visuelle* agit à la fois sur les *deux* effecteurs pigmento-moteurs: elle *exalte le tonus sympathique* mélano-constricteur, elle *affaiblit la sécrétion de l'hormone mélanotrope* de l'hypophyse.

a) — Origine visuelle de la sympathicotomie cutanée chez l'Axolotl.

Un Axolotl aveugle exposé à la lumière se mélanise. Il y a évidemment suppression de tout contrôle mélano-inhibiteur visuel. Le fait n'a cependant aucune valeur démonstrative, car cette réponse comporte un chaînon hypophysaire — chez un Axolotl *hypophysectomisé*, l'hypermélanisation de l'aveugle ne se produit plus!

L'exemple de cet animal nous donne cependant une preuve de la réalité d'une sympathicotomie *purement visuelle*. Comparons entre eux deux Axolotls hypophysectomisés, l'un *normal*, l'autre *aveugle*, nous constaterons, chez l'aveugle, une certaine *baisse de la tonicité sympathique cutanée*, baisse qui est en rapport avec l'abolition de la sympathicotomie au point de départ visuel.

I. — RÉACTIONS PHARMACODYNAMIQUES CHEZ L'AXOLOTL HYPOPHYSECTOMISÉ NORMAL ET AVEUGLE

17. III. 1933. — Hypophysectomie totale de deux Axolotls clairs (14-15 cm.). Séjour sur fond noir.

21. III. — Les deux animaux sont d'un jaune pâle uniforme. Extirpation bilatérale des yeux chez l'un des animaux (HA). L'autre servira de témoin (HN).

Action de l'ergotamine :

Les deux animaux, étant placés sur fond blanc, reçoivent simultanément 0,1 cc. d'ergotamine à 0,05 %.

Chez l'aveugle « HA » l'assombrissement commence *immédiatement* après l'injection ; il progresse pendant 3 heures pour se

stabiliser ensuite. L'action de l'ergotamine est très durable : le lendemain, l'aveugle n'aura pas encore repris sa teinte claire initiale !

Chez le témoin « HN », l'assombrissement ne débute que 25 *min.* après l'injection. La phase d'assombrissement ne dure qu'une heure. Le lendemain, le témoin hypophysectomisé mais non-aveugle a repris sa teinte livide — il est nettement plus clair que l'animal aveugle.

Les deux animaux étant hypophysectomisés, le seul contrôle pigmentaire persistant est le tonus sympathique mélano-constricteur : l'aveugle, *aussi bien* que le « normal » seront donc maximalement éclaircis. Mais une sympathicolyse transitoire intervient — elle *différencie* immédiatement les deux individus : la tonicité sympathique de l'aveugle (étant réduite aux seuls stimulants « organiques ») sera nettement affaiblie par la perte de la vision. L'action de l'ergotamine sera donc rapide, intense et durable. Chez l'hypophysectomisé « normal », au tonus sympathique « résiduel » (organique !) se superpose la sympathicotonie *visuelle* produite par l'action du fond blanc sur la rétine ! C'est à cela qu'il faut attribuer la nette ergotamino-résistance de l'animal témoin.

Narcose chloroformique :

Deux animaux hypophysectomisés trois semaines auparavant, l'un étant préalablement aveuglé, sont soumis à la même narcose chloroformique : (bain de 500 cc. d'eau plus 2 cc. d'eau saturée de chloroforme ; séjour sur fond blanc.)

Chez l'aveugle, l'assombrissement est très rapide : au bout de 3 min., on voit déjà se reconstituer le dessin tacheté qui, chez l'animal hypophysectomisé, est généralement absent. Chez l'individu à vision intacte, l'assombrissement est nettement plus tardif. Le retour à la mélano-constriction est, par contre, nettement plus rapide chez l'animal témoin.

L'expérience nous prouve donc nettement que la sympathicotonie est plus intense chez un animal à vision intacte ; comme la précédente, elle montre que l'excitation optique de la rétine (fond blanc !) entretient la tonicité sympathique de la peau de l'animal.

2. — « ADAPTATION CHROMATIQUE » CHEZ L'AXOLOTL HYPOPHYSECTOMISÉ

Dans des conditions habituelles, l'Axolotl hypophyséoprivé n'est plus influençable par la luminosité du fond de son séjour : placé sur fond noir, il gardera en permanence sa teinte livide. On peut cepen-

dant, par un artifice expérimental, étudier l'influence des yeux sur la coloration tégumentaire. Nous l'avons réalisé en greffant à l'animal des petits fragments hypophysaires. Inefficace par elle-même (l'animal garde sur fond blanc sa livrée pâle de l'hypophyséoprivation), cette opération nous a permis de constater, chez l'Axolotl, des variations « optiques » de la sympathicotonie cutanée.

15. VII. 1933. — Un Axolotl, hypophysectomisé deux mois auparavant, reste livide sur fond noir permanent. Il reçoit alors sous la peau quelques fragments de l'hypophyse de l'Axolotl. L'animal est alors placé sur *fond blanc* (!).

28. VIII. — L'implantation hypophysaire se révèle *en apparence inefficace*. L'animal garde sa teinte livide — tous les mélanocytes sont en contraction maximale.

à 13 h. 30. — L'Axolotl est alors placé sur un *fond noir* ! L'animal commence *aussitôt de s'assombrir*.

à 15 h. 00. — il est d'un vert-olive brunâtre.

Le réglage optique de l'activité endocrinienne des greffons étant hors de cause (!), il faut bien admettre que l'assombrissement cutané est dû aux *variations « optiques »* du tonus mélanoconstricteur de l'animal : le déplacement sur fond noir ayant atténué la sympathicotonie (par suppression de l'éclaircissement rétinien sympathico-stimulant), l'implant hypophysaire a pu manifester son action caractéristique.

b) — Origine visuelle de l'inhibition hypophysaire.

L'excitation lumineuse de la rétine (fond blanc) exalte la sympathicotonie cutanée. D'autres expériences vont nous montrer que la perception visuelle du fond blanc *entrave aussi l'activité de l'hypophyse*.

I. — ACTIVITÉ SÉCRÉTOIRE RESTREINTE DE L'HYPOPHYSE CHEZ L'AXOLOTL SÉJOURNANT SUR FOND BLANC

L'Axolotl clair, séjournant en permanence sur un fond blanc, est caractérisé par une sécrétion mélanotrope faible. La preuve nous est donnée par la réactivité ergotaminique de l'animal. Une injection ergotaminique, même répétée à plusieurs reprises, n'amènera jamais les mélanocytes de l'animal à l'état d'étalement *maximal* ! La levée de la sympathicotonie est, à elle seule, insuffisante : ce qui manque, c'est la présence de quantités appréciables d'hormones mélanotropes circulantes. Nous arrivons pourtant très rapidement à cette mélanodilatation maximale en injectant à l'animal adapté en permanence

au fond blanc des extraits « mélanotropes » ! Ce n'était donc pas l'état particulier du cytoplasme mélanocytaire qui a empêché la mélano-expansion maximale chez l'animal ergotaminisé mais bien le manque d'hormones mélano-dilatatrices « autochtones ».

2. — PREUVES DE LA RÉALITÉ DE L'INNERVATION INHIBITRICE DE L'HYPOPHYSE

La suppression de l'innervation de l'hypophyse déclenche toujours une hyperactivité de la glande. Il faut donc conclure que chez un animal normal séjournant sur fond blanc l'excitation de la rétine empêche le libre fonctionnement de la glande pituitaire.

2 a) *Hyperactivité permanente de l'hypophyse en greffe sous-cutanée.*

Un Axolotl clair hypophysectomisé 7 semaines auparavant garde en permanence une teinte cutanée livide. Il reçoit sous la peau céphalique l'hypophyse *entière* d'un Axolotl clair de 16 cm. L'animal séjourne dorénavant sur *fond blanc*.

Le lendemain, rétablissement de la livrée normale au dessin « moucheté ».

Malgré le séjour de l'animal sur fond blanc, malgré le maintien de la sympathicotomie visuelle, l'animal *continue à s'assombrir*. Un prélèvement histologique fait le 6^e jour de l'implantation montre une activation intense de tout le système mélanique de la peau. Le 50^e jour, l'animal est d'un noir uniforme. L'ablation de la peau céphalique avec le greffon détermine le retour de l'animal à la pâleur cutanée initiale.

L'hyperpigmentation de l'animal a donc bien été provoquée par l'activité permanente de l'hypophyse privée, par le fait de la greffe, de son innervation inhibitrice.

2 b) *Hyperactivité permanente de l'hypophyse par section des voies hypophyséo-tubériennes.*

Dans ces expériences, l'hypophyse détachée de l'infundibulum, au lieu d'être greffée sous la peau est *remise* au contact avec le cerveau.

Détachée à coups de ciseaux, la glande, aspirée à la pipette, est aussitôt remise « in situ ». La fixation est généralement assurée par une goutte de plasma. Le couvercle osseux de la base du crâne rabattu, la cicatrisation épithéliale parachève la fermeture de la plaie.

Les premiers jours qui suivent l'opération, l'animal se comporte comme un hypophysectomisé — il est maximale-

éclairci. Ensuite, malgré le séjour permanent sur fond blanc, l'animal s'obscurcit d'une façon irrémédiable.

L'hypophyse restée en contact intime avec l'infundibulum, mais isolée nerveusement, n'est plus réglée par la vision !

Nous pouvons donc conclure : chez un Axolotl normal, l'activité sécrétoire de l'hypophyse est soumise au contrôle *visuel*. Étant donné l'hyperactivité permanente de la glande pituitaire lors de la rupture des rapports de continuité entre l'hypophyse et l'appareil visuel, on peut admettre que le réglage « rétinien » de l'activité mélanotrope de l'organe endocrinien est de nature *inhibitrice*.

Mécanismes de la coordination rétinienne des réactions mélanocytiques chez l'Axolotl

Les expériences prouvent donc que la rétine de l'animal règle à la fois les deux effecteurs pigmento-moteurs : le mécanisme sympathique, d'une part, le mécanisme hypophysaire, d'autre part.

Ce fait est troublant : le même agent — la lumière — déclenche, au niveau de la rétine, deux influx *antagonistes* : l'un est *excitant* (il *met en branle* l'appareil sympathique de l'animal), l'autre est nettement *inhibiteur* (il *met au repos* la glande hypophysaire). Du point de vue *téléologique*, tout est parfait : les deux mécanismes se complètent mutuellement — l'un renforce l'autre. Mais du point de vue physiologique, cela nous met en présence de mécanismes, en apparence, très complexes.

La coordination fonctionnelle des activités sympathique et hypophysaire peut-être interprétée par deux hypothèses très différentes :

a) Suivant la première, le champ rétinien tout entier est, du point de vue fonctionnel, un tout indivisible. Une excitation lumineuse tombant sur un point quelconque de la rétine produira un influx qui se transmettra *simultanément* à deux neurones distincts : le neurone sympathico-exciteur (fibre préganglionnaire se rendant à la chaîne sympathique paravertébrale), le neurone inhibiteur de l'activité hypophysaire se rendant directement à l'hypophyse. (La transmission de l'excitation rétinienne à deux neurones distincts pourrait bien s'effectuer par *bifurcation* du premier relais dans le thalamus).

Lorsque l'éclairement rétinien est faible (fond noir, par exemple), à une sympathicotomie faible correspondra une sécrétion hypophysaire renforcée : l'inhibition hypophyséosécrétoire aura été faible.

L'éclairement vif de la rétine tout entière (fond blanc), en accentuant l'influx optique, exaltera à la fois la sympathicotomie cutanée et l'inhibition hypophysaire ! Ainsi s'expliquerait le *balancement constant* des activités sympathico-hypophysaires chez l'Axolotl.

b) La seconde hypothèse est bien plus complexe. La régulation des activités sympathique et hypophysaire dépendrait de la *dualité des photorécepteurs rétinien*s : il y aurait, dans la rétine de l'Axolotl, des *champs spécialisés en vue de la régulation chromatique sympathique*, d'autres se réservant le *contrôle exclusif de la fonction hypophysaire*.

Comme dans la première hypothèse, les deux voies sont mélanoinhibitrices : la voie sympathique l'est par sa nature ; la voie hypophysaire — par le caractère inhibo-sécrétoire (inhibo-élaborateur?) des fibres thalamo-(hypothalamo)-hypophysaires.

La seconde hypothèse, en admettant l'indépendance complète des voies sympathiques et hypophysaires, n'explique pas nécessairement le balancement de ces deux mécanismes. On peut cependant admettre que *pratiquement*, dans les réactions d'adaptation chromatiques *normales*, les photorécepteurs sympathique et hypophysaire sont influencés — *par effet du voisinage* — d'une façon simultanée. Cela doit nécessairement conduire au balancement neuro-endocrinien (voir l'hypothèse « a »).

L'hypothèse « a », simple et séduisante, se heurte à deux obstacles :

1^o L'intensité absolue de l'illumination de la rétine n'a guère cette importance décisive que lui attribue l'hypothèse : placé sur fond blanc à la lumière vive (donc — éclairement rétinien intense), l'animal ne sera point plus pâle que si le même fond blanc agissait aux éclairissements très faibles (donc aux illuminations rétinienⁿes faibles).

Ce qui détermine, en effet, le comportement chromatique de l'animal ce n'est point l'intensité absolue de l'illumination rétinienne, mais le rapport entre l'éclairement des moitiés dorsale et ventrale de la même rétine (c'est-à-dire le rapport entre la lumière incidente et la lumière reflétée par le fond — l'« albedo » du fond).

2^o Les expériences classiques de von Frisch, celles de Sumner, de Hogben et Slome ont montré qu'il existe, entre les diverses régions rétinienⁿes, des différences certaines quant à leur fonction pigmento-motrice.

Il nous reste donc une seconde voie : en admettant, comme point de départ, la différenciation complexe de champs rétinienⁿes, il nous faut préciser les mécanismes qui relient l'activité régulatrice de la

rétine aux effecteurs normaux des réactions chromatiques de l'organisme.

Dans cette recherche, nous sommes parti d'un point très particulier ; tandis que tous les auteurs ont analysé le rôle de la rétine dans les réactions pigmentaires globales de la livrée, nous nous sommes attaché à l'étude du déterminisme rétinien de la polarisation dorso-ventrale de la livrée. Nos recherches ont néanmoins abouti à une conception générale qui s'applique non seulement au cas particulier de la polarisation mais encore à la réactivité chromatique générale de l'animal, à une conception qui laisse entrevoir la possibilité d'une régulation visuelle du dessin mélanique lui-même.

Nos recherches partent naturellement de l'idée de la dualité des récepteurs rétiniens sympathico-hypophysaires.

Différenciation des champs rétiniens pigmento-moteurs et l'état du dessin cutané de l'Axolotl

Les recherches exposées dans ce chapitre avaient, comme point de départ l'étude du déterminisme physiologique de la polarisation dorso-ventrale de la livrée. Par voie d'incidences, ces recherches nous ont conduit à la régulation rétinienne des réactions pigmento-motrices. Nous nous préoccupons tout d'abord des rapports entre la différenciation des champs rétiniens et la différenciation chromatique de la livrée ; nous passerons ensuite au problème des régulations rétinienne de la physiologie sympathico-hypophysaire de l'animal.

A. — RÉGULATION RÉTINIENNE DE LA SYMPATHICOTONIE

Déterminisme visuel de la polarisation dorso-ventrale de la livrée

Nous avons vu que la sympathicotomie cutanée de l'animal a une *double origine* : son déterminisme est, d'une part, « *organique* » — il dépend de l'activité fondamentale du système végétatif (sympathicotomie « *intrinsèque* ») ; son déterminisme est, d'autre part, visuel (sympathicotomie « *extrinsèque* »). Dans les conditions normales, ces deux causes *s'additionnent*. De ces deux régulateurs, c'est à la fonction visuelle qu'appartient le rôle régulateur dominant : c'est, en effet, la vision qui, pratiquement, règle le degré de différenciation de la livrée.

Nous nous sommes alors posé la question suivante : puisque la tonicité sympathique *générale* a une origine double (organique et visuelle), cette même dualité ne saurions-nous pas la retrouver à la base de la *polarisation dorso-ventrale* de la livrée qui est, nous le savons déjà, d'origine également sympathique.

Chez l'Axolotl, la polarisation dorso-ventrale de la livrée a certainement un déterminisme « organique » : elle persiste, en effet, chez un animal aveugle séjournant à l'obscurité totale. Mais à cette cause fondamentale, il faudrait en ajouter une autre, fonctionnellement bien plus importante encore : c'est la *polarisation actinique de la rétine*. Expliquons-nous :

Chez un Axolotl, observé dans des conditions biologiques normales, l'éclairement de la moitié *supérieure* de la rétine est toujours *plus faible* que celui de la rétine *inférieure* ! La rétine « ventrale » (inférieure !) perçoit toujours une lumière *incidente* — donc *très intense* ; la rétine « dorsale » (supérieure !) ne reçoit qu'une partie de cette lumière, *celle qui a été réfléchiée par le fond* : l'éclairement de la rétine dorsale est donc notablement *affaibli* ! Le *sens* de cette polarisation « actinique » de la rétine *coïncide* remarquablement avec celui de la polarisation chromatique de la peau ! A la rétine dorsale, *peu éclairée*, correspond la peau dorsale *foncée* ; à la rétine ventrale *très illuminée*, correspond la peau ventrale *éclaircie* !

La sympathicotonie visuelle « générale » étant fonction de l'éclairement « global » de l'œil, nous avons supposé que la polarisation chromatique pouvait, elle aussi, être fonction des régimes lumineux différentiels des rétines dorsale et ventrale ! Pour qu'une telle hypothèse traduise la réalité physiologique, il faudrait prouver qu'il existe entre les champs rétiniens et les territoires cutanés une relation fonctionnelle étroite. *Il faudrait prouver que c'est effectivement la rétine dorsale qui commande la sympathicotonie de la peau dorsale, que la rétine ventrale règle la tonicité sympathique de la peau ventrale.*

Sans entrer dans les détails (ces recherches feront l'objet d'un travail spécial), nous nous contenterons de rapporter ici les faits essentiels et les conclusions qu'ils comportent.

Les expériences *fondamentales*, très simples, se ramènent à l'*inversion spatiale* des *champs rétiniens* de l'animal !

« INVERSION OCULAIRE » CHEZ L'AXOLOTL « MOYEN » AVEC SÉJOUR SUR FOND BLANC

Lorsqu'on tourne les globes oculaires d'un Axolotl *autour de leur axe* de façon à *inverser l'orientation normale* des *champs rétiniens* (torsion de 180°), on constate une *inversion de la polarisation pig-*

mentaire de l'animal ! Cette inversion chromatique est réalisée par un processus bien curieux, sans aucune analogie avec tout ce que nous avons appris à connaître du dynamisme chromatique normal de l'animal.

La transformation chromatique est réalisée par deux réactions *simultanées* et *antagonistes* : le dos *s'éclaircit*, tandis que le ventre et les flancs inférieurs *s'assombrissent* très manifestement ! La réaction ne se limite point à la polarisation, elle affecte tout aussi profondément *le dessin*. Les contrastes chromatiques qui, chez un animal moyen, sont généralement très effacés au niveau du dos, s'affirment,

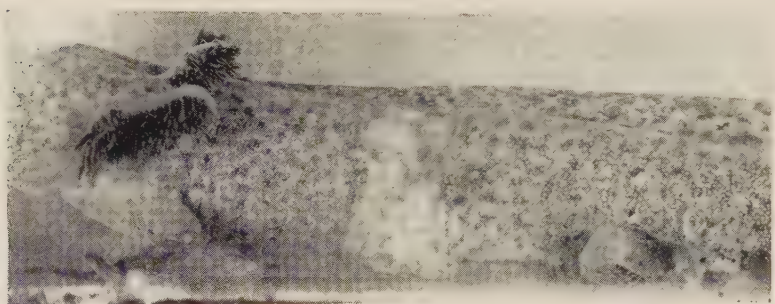


Fig. 66. — *Axolotl clair dont les deux yeux ont subi une torsion de 180° autour de leur axe optique.*

Séjour : fond blanc. Assombrissement ventral de la livrée avec atténuation caractéristique de la moucheture mélanique. Trois mois après l'opération.

chez l'*Axolotl* « inversé », avec une précision extraordinaire : on voit se différencier, au dos de l'animal « inversé », des taches noires aux contours vifs, séparées par une teinte fondamentale très claire. Tout autre est le tableau au niveau des flancs inférieurs : à l'encontre de ce qu'on voit, chez un *Axolotl* normal, le dessin pigmentaire *s'atténue* progressivement dans la direction ventrale et ceci grâce à *l'assombrissement de la teinte fondamentale*. Le ventre de l'animal est bien *plus foncé* que les flancs supérieurs et le dos ! Deux régions échappent, toutefois, à l'inversion : c'est la ligne *médio-dorsale*, d'une part, la région *médio-ventrale*, d'autre part : la première reste *foncée*, la seconde est manifestement *plus claire* que les zones ventrales « paramédianes » (fig. 66, 67 et 68).



Fig. 67. — *Axolotl normal et Axolotl à vision « inversée » séjournant sur fond blanc photographiés sur fond noir.*

Le document montre l'éclaircissement caractéristique de la livrée dorsale avec exaltation paradoxale du dessin moucheté du dos. L'éclaircissement ne s'étend pas à la ligne médio-dorsale.

(Témoin : en haut ; animal « inversé » : en bas.)

L'inversion chromatique post-opératoire n'est point due au choc opératoire — elle persiste, sans la moindre modification, des mois entiers. Elle est uniquement déterminée par l'inversion des régimes actiniques de nos deux champs rétiniens. Deux faits nous le prouvent :

a) La suppression totale des éclairages rétiniens (passage de l'animal à l'obscurité !) rétablit aussitôt la polarisation chromatique normale (polarité « intrinsèque », p. 184) (fig. 68 b).

b) L'inversion des éclairages (éclairage venant d'en bas !) détermine le retour à la polarisation chromatique normale !

L'examen microscopique de la livrée nous révèle le mécanisme cellulaire de l'inversion, il nous renseigne aussi sur les voies physiologiques de la réaction. L'inversion est due au renversement complet de la polarité *cytomorphologique* de la livrée. Chez un animal normal, la mélano-constriction est d'autant plus forte qu'on s'approche davantage de la ligne médio-ventrale ; c'est l'*inverse* chez l'animal opéré. Ici, la contraction est, en général, (nous disons « en général », parce que cette règle comporte une restriction importante et très caractéristique !), d'autant plus forte que nous nous rapprochons d'avantage de la ligne médio-dorsale !



Fig. 68 a.



Fig. 68 b.

Fig. 68 a. — *Les deux animaux de la figure 67 photographiés en vue ventrale.*

Assombrissement ventral particulièrement intense dans les régions paraventrales : réaction relativement faible de la zone médio-ventrale.

(Témoin : en haut ; animal à l'œil « inversé » : en bas.)

Fig. 68 b. — *Les mêmes animaux après le séjour de une heure à l'obscurité.*

Forte atténuation de l'assombrissement ventral chez l'Axolotl à vision « inversée ».

(Animal à l'œil « inversé » : en bas.)

C'est dans les remaniements du dessin que nous nous heurtons aux particularités remarquables. La différenciation, si frappante, du dessin *dorsal* est due, d'une part, (a) — à la *contraction intense* des mélanocytes de l'intertache dorsale, d'autre part, (b) — à l'*étalement persistant* des mélanocytes de la tache ! Le contraste cytomorphologique local est frappant (la livrée normale l'ignore) : au voisinage *immédiat* du mélanocyte *maximalement étalé* de la tache dorsale, nous nous heurtons au mélanocyte *maximalement contracté* de la teinte fondamentale ! (fig. 69). A l'approche des flancs supérieurs, la différence s'atténue : progressivement l'étalement mélanocytaire des intertaches s'approche de celui de la tache voisine. Avec cette dédifférenciation cytomorphologique s'atténue naturellement le dessin tacheté

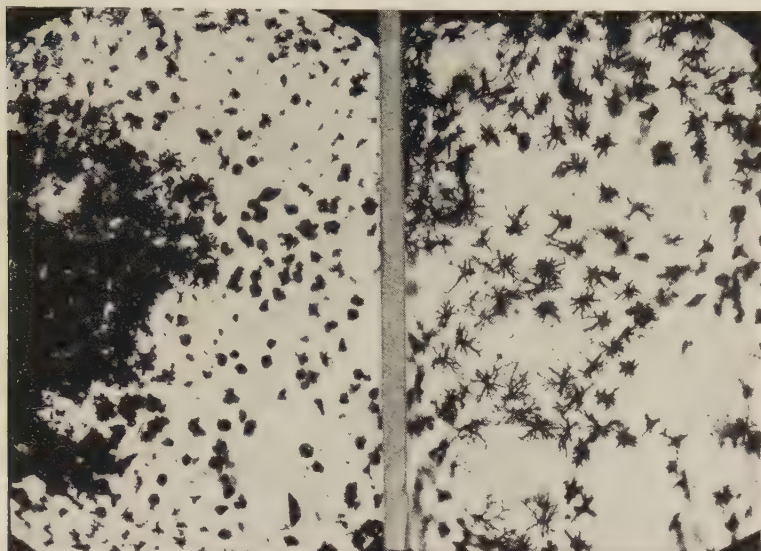


Fig. 69 a.

Fig. 69 b.

Fig. 69. — *Morphologie mélanocytaire paradoxale dans la peau de l'Axolotl à vision « inversée ».*

Mélano-constriction maximale de cellules pigmentaires dans l'intertache dorsale avec conservation de la mélano-dilatation au niveau des taches voisines. Suppression de la mélano-constriction habituelle au niveau des flancs inférieurs.

a = dos ; *b* = flancs inférieurs.

(flancs de l'animal inversé) ! Dans les régions paraventrales, l'étalement mélanocytaire est maximal : il est uniforme, il n'y a aucune différence entre l'ancienne tache et l'intertache : partout les cellules mélaniques de la peau sont en état de ramification accusée.

Ainsi, une simple inversion spatiale des champs rétinien de l'animal déclenche, chez l'Axolotl, une transformation totale de la livrée.

a) La polarisation générale est inversée : c'est vers le ventre que la livrée s'assombrit ;

b) Le dessin est profondément transformé : la moucheture mélanique s'exalte dans la livrée dorsale ; elle s'atténue fortement vers les régions inférieures du tronc de l'animal.

Le *contrôle visuel* du dessin étant nettement établi par ces expériences, passons à l'interprétation des faits, analysons les mécanismes physiologiques de ce réglage.

INTERPRÉTATION DES FAITS

Reprenons l'hypothèse du déterminisme sympathique du dessin. Chez l'Axolotl, avons-nous admis, l'innervation sympathique de la peau s'accroît du dos au ventre. Elle est donc excessivement faible au voisinage de la ligne médio-dorsale, elle est maximale dans les régions médio-ventrales. D'autre part, l'existence des taches repose essentiellement sur leur innervation sympathique déficiente.

Telles sont les causalités anatomo-physiologiques du dessin chez un animal aveugle, séjournant à l'obscurité. A ces causes fondamentales, *s'ajoutent*, chez l'animal normal, des stimulations pigmento-motrices d'origine *visuelle* : les fibres sympathiques ventrales plus nombreuses (cause anatomique !) sont aussi les plus excitées (cause physiologique de la polarisation !). Ne sont-elles pas en rapport direct (rapport fonctionnel, bien entendu !) avec la rétine ventrale la mieux éclairée ? !

Invertissons maintenant les champs rétinien. L'innervation cutanée reste la même (le déterminisme « organique » du dessin ne saurait guère être changé !), seule est modifiée *l'état d'excitation* des fibres sympathiques se rendant à la périphérie cutanée ! C'est la rétine dorsale qui est maintenant la mieux éclairée, ce sont les fibres pigmento-motrices dorsales qui sont maximalement stimulées. C'est l'inverse pour la sympathicotonie rétinienne ventrale qui baisse sensiblement.

Il s'établit donc, à la suite de l'inversion oculaire, un régime pigmento-moteur *contradictoire* : les mécanismes « organique » et « visuel », au lieu d'agir, (comme c'est le cas de l'animal normal), en synergie parfaite, interviennent simultanément comme des antagonistes. Le régime « rétinien » s'efforce à inverser *complètement* la polarité de la livrée, le facteur « organique » (l'innervation) tend à la conservation de la polarité initiale. C'est le déterminisme « visuel » qui l'emporte ; la livrée inversée portera néanmoins l'empreinte indélébile du déterminisme « organique ». L'interprétation des faits, très facile, va nous le démontrer.

1. — *La différenciation paradoxale du dessin dorsal chez l'Axolotl inversé.*

Toutes les fibres dorsales, bien que peu nombreuses (cause anatomique — faible innervation dorsale !), sont *intensément stimulées*.

Les effets de cette excitation ne pourront, toutefois, se faire sentir que là, où l'innervation sympathique existe, c'est-à-dire, dans l'intertache seule. Les mélanocytes de l'intertache dorsale seront donc contractés au maximum ! Dans la tache, peu ou pas innervée, les mélanocytes resteront étalés.

2. — *La résistance de la ligne médio-dorsale à l'inversion chromatique.*

L'extrême déficience de l'innervation sympathique de cette région de la livrée la rend insensible à l'inversion chromatique par sa nature exclusivement nerveuse.

3. — *Obscurcissement des flancs et des régions paraventrales, disparition des contrastes cytomorphologiques entre la tache et l'intertache.*

Baisse de la sympathicotonie dans les régions inférieures de la livrée résultant de l'affaiblissement marqué de l'éclairement des récepteurs rétiniens « ventraux ». La tonicité sympathique, le facteur « différenciateur » du dessin étant en baisse, les taches ne se distinguent plus de l'intertache où les mélanocytes sont maintenant aussi étalés.

4. — *Résistance des régions médio-ventrales à l'inversion* (persistance d'une bande médio-ventrale relativement claire).

L'intensité de l'innervation (peut-être aussi l'« overlapping » S h e r i n g t o n) est telle que toutes les fibres sympathiques, même *faiblement stimulées* suffisent au maintien local de la mélano-constriction.

5. — *Retour à la polarité chromatique normale à l'obscurité.*

Abolition de l'influence « perturbatrice » des champs rétiniens inversés. La polarisation normale est maintenant déterminée *uniquement* par les facteurs « organiques » (sympathicotonie résiduelle).

6. — *Retour à la polarité normale par l'inversion des éclairages.*

Rétablissement de l'éclairage « biologiquement » normal des champs rétiniens dorsal et ventral. Les yeux restant opératoirement inversés, on rétablit — par l'éclairage modifié — la coïncidence des déterminismes polarisateurs organique et visuel. (L'éclairement de la rétine ventrale est maintenant plus intense que celui de la rétine dorsale !)

B. — RÉGULATION RÉTINIENNE DE L'ACTIVITÉ HYPOPHYSAIRE

Le « différenciateur » sympathique du dessin est en liaison fonctionnelle avec les champs rétiniens. Le « nivellateur » hypophysaire du dessin l'est aussi : le passage de l'animal normal sur fond noir ne déclenche-t-il pas une mise en activité manifeste de la glande pituitaire de l'animal ?

Quelle est la nature des rapports qui relient l'activité hypophysaire aux régimes actiniques de la rétine? Les champs rétinien « mélanodilatateurs » sont-ils différents des champs rétinien « mélano-constricteurs » ; le réglage rétinien de l'activité hypophysaire est-il nécessairement « mélano-stimulateur » c'est-à-dire un antagoniste direct des voies optiques sympathiques, elles mélano-inhibitrices?

Ces problèmes, nous tâcherons de les élucider en étudiant le mécanisme de l'adaptation chromatique aux fonds noirs.

Chez un Axolotl normal, l'adaptation au fond noir aboutit à l'hyperpigmentation cutanée, au nivellement prononcé du dessin. Il y a manifestement une hyperactivité hypophysaire.

A la suite des recherches de von Frisch, celles de F. Sumner, on serait tenté d'admettre que l'activation hypophysaire est, elle aussi, liée aux régimes actiniques de champs rétinien dorsal et ventral : ces auteurs ne constatent-ils pas que l'obscurcissement du champ rétinien *dorsal* déclenche un assombrissement de l'animal ; l'obscurcissement de la rétine ventrale ne semble pas exercer sur la livrée aucun effet net (tout au plus provoquerait-elle, selon Sumner, un léger éclaircissement cutané). Aussi pourrait-on admettre que l'éclaircissement de la rétine dorsale aura pour effet immédiat le blocage de la fonction hypophysaire (fond blanc), l'obscurcissement de cette même rétine lors du passage sur fond noir *levant* l'inhibition. Sumner suggère même, et Hogen admet entièrement ce point de vue, que c'est l'éclaircissement de la rétine *ventrale* qui détermine l'activation de l'hypophyse de l'animal.

Le comportement des animaux « inversés » sur les fonds noirs sera pour toutes ces hypothèses une pierre d'épreuve décisive. Si la régulation de l'activité hypophysaire dépend effectivement des champs rétinien dorsal et ventral, pourvus chacun d'une fonction hypophyso-régulatrice spéciale — l'adaptation au fond noir sera, chez l'inversé, profondément altérée.

L'expérience prouve qu'il n'en est rien : les animaux opérés, placés sur un fond noir, s'assombrissent manifestement !

Toutes les expériences conduisent au même résultat. Qu'il s'agisse d'un animal « inversé » clair ou bien d'un Axolotl noir ayant, après l'inversion, séjourné sur fond blanc — le passage sur fond noir conduit inmanquablement à l'assombrissement de la livrée. Nous arrivons ainsi à une constatation capitale : *l'inversion spatiale des champs rétinien dorsal et ventral n'abolit pas l'adaptation de l'animal au fond noir.*

Il ne faut pas s'en étonner outre mesure. Le réglage visuel de la polarisation est une réaction nerveuse, l'adaptation au fond noir est

réalisée, par un mécanisme *endocrinien* — par une mise en circulation de l'intermédiaire hypophysaire.

Cette indépendance des deux réglages est très nette chez les Axolotls à vision inversée : *l'assombrissement cutané endocrinien respectera entièrement l'inversion chromatique de la livrée qui est, nous l'avons vu, de nature exclusivement nerveuse.*

L'obscurcissement sera donc particulièrement accusé dans les régions *inférieures* de la livrée, il s'affaiblira notablement dans la direction dorsale. Tout aussi caractéristique sera la *persistance du dessin* chez un Axolotl inversé séjournant sur fond noir.

L'indépendance des réglages « mélano-constricteurs » (nerveux) et « mélano-dilatateurs » (endocriniens) ne résout cependant pas le problème. L'adaptation au fond noir est une réaction *visuelle*. Quelles sont donc les régions rétiniennes qui règlent la sécrétion hypophysaire? Ce ne peut être ni la rétine dorsale, ni la rétine ventrale prises séparément — leur inversion spatiale complète n'abolit pas l'adaptation au fond noir. Il ne reste, en fait, que deux solutions possibles :

a) L'adaptation au fond noir est déclenchée par l'inégalité des éclaircissements de la rétine dorsale et ventrale, le sens de cette inégalité étant indifférent ;

b) Le réglage de l'activité hypophysaire est rélégué dans une région rétinienne *spécialement réservée* à cette fonction.

L'hypothèse (a) est réfutée par les expériences de von Frisch, celles de Sumner. Les résultats de l'obscurcissement de la rétine dorsale diffèrent considérablement de ceux produits par l'obscurcissement de la rétine ventrale.

C'est donc dans la seconde direction qu'il faut chercher la solution. Nos expériences préliminaires, bien que peu nombreuses, nous ont permis de faire une constatation importante : l'éclaircissement sélectif du champ rétinien « axial » *ralentit la sécrétion hypophysaire*. Voici en quoi consiste l'expérience :

L'animal noir adulte, élevé depuis sa naissance sur fond noir (il s'agit donc d'un individu excessivement pigmenté), est placé entre un fond et un plafond noirs ; ceux-ci sont rapprochés l'un de l'autre de façon à réduire au minimum les mouvements de l'animal. Ce dernier est immobilisé au milieu de l'aquarium par une enceinte en verre transparent.

La lumière diffuse ne parvient à l'animal que par les parois latérales de l'aquarium peintes en blanc. La distance entre les yeux de l'Axolotl et la paroi blanche est de 15 cm. Dans ces conditions,

es champs visuels dorsal et ventral sont obscurcis (fond et plafond noirs très étendus et placés au voisinage de l'œil), la lumière latérale, distante de l'œil influencerait probablement la rétine centrale.

Voici ce qu'on constate. Les heures qui suivent montrent un *éclaircissement frappant* des téguments — par son intensité on ne saurait le comparer qu'à l'éclaircissement d'un Axolotl noir en dépigmentation de hypophyséoprivation. Dans un cas, aussi bien que dans l'autre, la première heure est marquée par l'apparition du dessin aux flancs

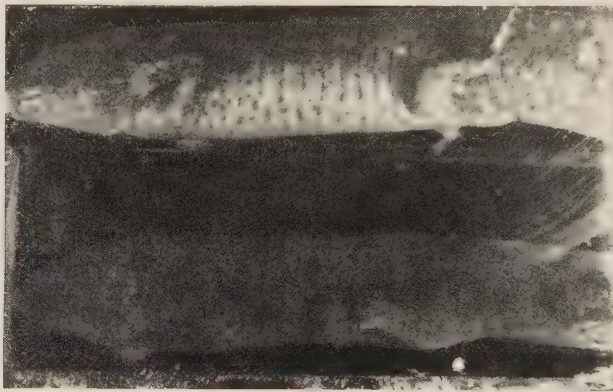


Fig. 70. — En haut : *Axolotl* adulte élevé depuis sa naissance sur fond noir. *Eclaircissement* intense de l'animal après l'éclairement de la rétine centrale. — (Séjour de 24 h. entre le fond et le plafond noirs, l'œil étant éclairé par les parois blanches du récipient.)

En bas : *Animal témoin séjournant sur fond noir.*

de l'animal. Dans 24 heures, la décoloration de l'animal soumis à l'éclairage expérimental est considérable (fig. 70). Dans l'espace de 24 heures, l'animal réalise un éclaircissement qui, pour se produire, aurait demandé *deux ou trois semaines* d'adaptation active au fond blanc. L'éclairement intense des champs rétinien sympathico-stimulants de l'animal étant hors de cause, on ne peut s'arrêter que sur une seule hypothèse : l'éclaircissement isolé de la rétine « centrale » a déterminé un freinage puissant de l'activité hypophysaire. (L'éclaircissement par la diminution de lumière globale — obscurité relative ou totale (?) n'entre pas en ligne : ni l'un, ni l'autre ne produisent jamais de telles réactions.)

Si nous admettons, à titre provisoire, que la régulation « visuelle » de l'hypophyse est localisée dans la *rétine « centrale »*, que, par ses caractéristiques fonctionnelles, cette régulation est nettement *inhibitrice*, toutes nos expériences s'interprètent très facilement.

La conservation intégrale de l'adaptation au fond noir chez les animaux aux champs rétinien inversés est tout à fait normale : l'inversion n'affecte en rien la rétine « axiale » hypophyséo-inhibitrice — elle reste sur place — ; le passage de l'animal sur fond noir, en obscurcissant cette région rétinienne, lèvera le freinage fonctionnel de la glande pituitaire. Il en sera de même pour un Axolotl normal : dans les deux cas, nous aurons l'assombrissement tégumentaire.

La régulation *visuelle* des activités neuro-endocriniennes est donc complexe. Trois régions autonomes influencent le degré de la mélano-constriction périphérique. De ces trois champs, deux sont *neurotropes* : le champ rétinien dorsal maintient la sympathicotonie de la peau dorsale ; le champ rétinien ventral exalte la sympathicotonie de la peau ventrale. Le champ rétinien central est *hypophyséotrope* : il freine l'activité hypophysaire. *Tous les réglages visuels rétiens sont donc, en définitive, mélano-constricteurs !*

Dans les réactions d'adaptation chromatiques habituelles, il est excessivement difficile de dissocier la part qui revient à la rétine périphérique (rétines dorsale et ventrale) de celle qui revient exclusivement à la rétine centrale. *L'étendue* du fond de séjour, les caractéristiques dioptriques de l'œil jouent ici un rôle capital. Un fond très *étendu* agira non seulement sur la rétine dorsale, il affectera aussi l'éclairement de la rétine centrale. C'est ici la grande difficulté des recherches analytiques, la source des contradictions entre les interprétations les plus diverses qui ont déjà été données aux réactions chromatiques animales. D'autres méthodes d'exploration plus précises, plus « analytiques » que celles qu'on utilise couramment (fonds, plafonds, etc.) sont nécessaires dans la recherche difficile des régulations visuelles de la livrée animale.

Régulation transorbitaire de la livrée de l'Axolotl et ses mécanismes possibles

La voie visuelle, bien que la plus différenciée du point de vue fonctionnel, n'est pas la seule qui intervient dans les réactions actiniques de l'animal. Nous avons déjà vu que l'Axolotl *aveugle* réagit à la lumière, et cela d'une façon très intense. Exposé à la lumière du jour, il se pigmente.

Le mécanisme de cette action pigmentogène de la lumière a été en partie éclairci par les recherches de Koller et Rodewald (1933 et 1935). Ces auteurs ont montré que l'hypophyse des Grenouilles séjournant à l'obscurité absolue ne contenait pratiquement pas de substances mélanotropes : les extraits obtenus à partir des hypophyses « de l'obscurité » n'étaient point les mélanocytes. L'exposition des animaux obscurcis à la lumière produisait très rapidement une « activation » de la glande pituitaire de l'animal : les extraits hypophysaires des animaux éclairés se montraient pharmacodynamiquement très efficaces.

Or, ce qu'il y a de plus curieux dans ces expériences, c'est le fait que l'intégrité de l'appareil visuel n'est point nécessaire pour que l'activation se produise : les Grenouilles aveugles (ablation des yeux) exposées à la lumière se comportaient d'une façon absolument identique : la lumière activait l'hypophyse de l'animal.

Il est certain que des mécanismes identiques interviennent aussi dans la régulation pigmentaire chez l'Axolotl : l'hyperpigmentation intense de l'aveugle à la lumière comporte, en définitive, l'effecteur hypophysaire — chez l'aveugle hypophysectomisé cette mélanisation actinique est totalement supprimée !

L'activation « *transorbitaire* » de l'hypophyse (les expériences de Koller et Rodewald, celles, plus précises encore, de J. Benoit, ont, en effet, montré que, dans les conditions normales, c'est par la voie *orbitaire* que la lumière atteint la région hypophysaire) est une réalité ; on pourrait, toutefois se demander à quel point l'activation actinique du système pigmentaire (nous ne parlerons ici que d'une action se faisant par l'intermédiaire d'un mécanisme hypophysaire !) intervient dans la physiologie *normale* de l'animal.

L'étude des variations nycthémerales de la pigmentation de l'Axolotl présente sous ce rapport un double intérêt : elle confirme la notion de l'activation actinique de l'activité hypophysaire chez un animal normal ; elle nous montre aussi l'importance des variations nycthémerales dans la physiologie normale du dessin de l'Axolotl.

Rythme nycthémeral de la livrée de l'Axolotl et son mécanisme hypophysaire.

On constate, chez l'Axolotl, des variations régulières de la livrée : relativement sombre dans la journée (la teinte étant réglée par le fond de séjour !), elle s'éclaircit très fortement pendant la nuit. C'est le rythme nycthémeral ! Chez l'Axolotl, cet éclaircissement n'est pas nécessairement lié à l'alternance régulière du jour et de la nuit : l'éclaircissement peut être reproduit à n'importe quel moment de la

journée par le passage de l'animal à l'obscurité totale. Par contre, le passage de l'animal, séjournant sur fond blanc (à la lumière diffuse !), au plein soleil, déclenche un obscurcissement très rapide de l'animal — la vision (régulation rétinienne !) n'arrive plus à contrôler la pigmentation ! (Vilt er, 1930.)

L'influence du rythme nycthéméral sur ce dessin de l'Axolotl est très caractéristique ! L'éclaircissement nocturne influence profondément la *différenciation du dessin* : c'est la nuit que la moucheture de l'animal est *maximalement apparente*, c'est la nuit que l'éclaircissement polarisé de la livrée est le plus parfait ! Le contraste cytomorphologique entre la tache et la teinte fondamentale voisine est des plus nets : mélanocytes, en étalement moyen dans la tache, avoisinent intimement

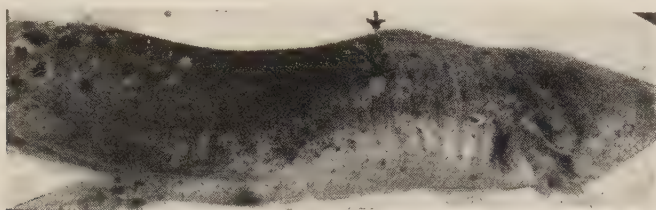


Fig. 71. — *Eclaircissement nocturne de l'Axolotl à moelle sectionnée et adapté le jour au fond noir (voir la figure 58).*

Caractère *général* de la réponse consécutif à l'origine hypophysaire du rythme nycthéméral de la pigmentation mélanique.

La flèche situe le niveau de la médullotomie.

les mélanocytes maximalement contractés de la teinte fondamentale. Le jour, des contrastes aussi marqués s'atténuent : les mélanocytes de l'intertache dorsale, par exemple, complètement contractés la nuit, s'étaient sensiblement (animaux du fond blanc). Le contraste du dessin est donc nettement amoindri.

La cause déterminante de l'éclaircissement nocturne doit être cherchée dans *l'atténuation de l'activité hypophysaire en absence de la lumière*. La preuve nous est donnée par le comportement nocturne des Axolotls à moelle sectionnée. Nous avons vu que cette opération détermine un obscurcissement nivellateur de la livrée au delà de la section. Or, la nuit l'animal opéré s'éclaircit *tout entier* (fig. 71), dans le tronc antérieur, resté en communication avec les centres cérébraux, aussi bien que dans le tronc postérieur dont la moelle a acquis, par l'opération, une autonomie nerveuse. Cet éclaircissement général ne peut donc être que purement endocrinien : il est manifestement lié au ralentissement nocturne de l'activité hypophysaire. Étant donné

le double déterminisme de la livrée mélanique, la balance neuro-endocrinienne penchera pendant la nuit en faveur de la tonicité sympathique qui est la source même de la différenciation du dessin cutané — les contrastes chromatiques seront donc maximalement accusés dans la phase nocturne, relativement effacés le jour grâce à l'activation actinique de la sécrétion hypophysaire.

L'analyse des mécanismes qui interviennent dans la régulation actinique de l'activité hypophysaire est encore difficile. Un seul fait nous paraît certain : la lumière n'est point indispensable au fonctionnement du parenchyme sécrétoire de l'hypophyse. La preuve nous est donnée par l'efficacité indiscutable des implantations hypophysaires aux Axolotls (normaux ou hypophysectomisés) séjournant pendant toute la durée de l'expérience à l'obscurité totale : non seulement la glande greffée fonctionne, elle arrive même à reproduire à l'obscurité une hyperpigmentation cutanée tout à fait typique (fig. 47bc).

Reste donc une seconde interprétation : la lumière agirait sur les fonctions neuro-végétatives réglant l'activité de la glande pituitaire. Nous nous trouvons ici en présence de deux possibilités : 1^o la lumière suspendrait l'activité des centres inhibiteurs de l'activité hypophysaire, ou bien 2^o elle stimulerait des centres qui commandent l'activation sécrétoire de la glande pituitaire. 1^o La première hypothèse nous paraît fort invraisemblable. Nous avons vu que l'excitation actinique de la rétine centrale déclenchait une très forte inhibition de la sécrétion hypophysaire : le premier relais de ce réflexe étant l'excitation actinique rétinienne, le dernier relais effecteur central (thalamique) contribue certainement au freinage de l'hypophyse. On comprendrait difficilement pourquoi la même lumière, en excitant directement le même centre cérébral l'amène au repos fonctionnel (c'est-à-dire à la levée de l'influx hypophyséo-inhibiteur).

Il faut donc s'arrêter provisoirement à une autre hypothèse physiologique : la lumière, en agissant par voie transorbitaire (qui n'est pas nécessairement rétinienne !) excite les centres qui commandent la sécrétion hypophysaire. Chez un Axolotl aveugle, de l'obscurité, l'hypophyse fonctionne au ralenti (p. 185)¹⁾ — l'exposition à la lumière, en stimulant les noyaux hypothalamiques hypophyséo-activateurs déclenchera une forte hyperpigmentation : en absence de la rétine,

¹⁾ Cette activité restreinte de la glande pituitaire n'est pas due au manque de l'excitation lumineuse des cellules glandulaires (v. p. 209), elle résulte de l'influence permanente (frénatrice) du tonus sympathique résiduel : l'énerivation de la glande (section infundibulo-tubérienne, par exemple) conduit à la repigmentation de l'aveugle séjournant à l'obscurité permanente.

aucun régulateur mélando-inhibiteur ne viendra contrecarrer l'action mélando-activante que la lumière exerce par l'intermédiaire de l'hypophyse. Nous nous inclinons donc, en définitive, vers l'hypothèse de Collin, qui admet une double innervation régulatrice de l'hypophyse : la voie activatrice (voie courte) serait représentée par les fibres hypothalamo-infundibulaires ; voie inhibitrice (voie longue) empruntant les voies sympathiques (médullaires préganglionnaires, sympathiques postganglionnaires paravertébrales)¹⁾. L'activation actinique de l'hypophyse agirait directement sur les noyaux hypothalamiques sans concours actif de la rétine, l'inhibition de l'hypophyse nécessitant l'intervention de la rétine. L'existence des récepteurs rétinien, activateurs de l'hypophyse, n'est pas exclue, elle n'est pas non plus prouvée d'une façon certaine.

Action de la lumière sur les mélanocytes cutanés de l'Axolotl

Si la voie transorbitaire assure l'activation actinique des mélanocytes, cette voie n'est pas unique. Les expériences nous ont obligé d'admettre la réalité de l'action *directe* de la lumière sur la périphérie cutanée.

Un Axolotl fortement éclairci par le séjour prolongé à l'obscurité, remis à la lumière, s'assombrit très rapidement. L'activation hypophysaire y joue un rôle certain, elle n'en est pas la cause unique ! Les territoires cutanés protégés de l'action directe de la lumière par un cache approprié (bandes de papier photographique noir maintenus en place par de fines aiguilles transperçant la musculature dorsale de l'animal) ne s'éclaircissent que très faiblement. Le cache enlevé, on voit alors le territoire protégé dessiner exactement (en clair) l'emplacement du papier protecteur (ces expériences ont été poursuivies à l'altitude de 1450 m., à la lumière solaire directe aussi bien qu'à la lumière du jour diffuse). L'action mélando-dilatatrice de la lumière est rigoureusement locale : il n'y a pas la moindre diffusion de cet effet au voisinage protégé par le cache opaque à la lumière.

¹⁾ Certaines de nos expériences paraissent confirmer les hypothèses de Collin : les sections hautes de la moelle, à condition d'être pratiquées au delà de la 3^e vertèbre, suppriment radicalement l'éclaircissement nocturne de la livrée de l'Axolotl (les sections médullaires plus basses sont, quel que soit leur niveau, tout à fait inefficaces). On peut donc supposer que la section haute atteint les fibres sympathiques préganglionnaires qui participent à l'innervation inhibo-sécrétoire de l'hypophyse.

Nous avons tout d'abord attribué cette action mélanodilatatrice de la lumière à un mécanisme sympathicolytique périphérique. Les expériences analytiques nous ont donné tort : il s'agit bien de l'action *directe de la lumière sur les mélanocytes cutanés*. Nous avons, en effet, constaté que la réaction actinique était *nettement positive* dans les greffons cutanés autoplastiques et ceci *avant le rétablissement* de la vascularisation et de l'innervation normales. En protégeant, le *lendemain* de l'opération, une partie seulement du greffon de l'action de la lumière, nous avons vu une moitié du fragment s'obscurcir, tandis que la seconde restait absolument indemne de toute mélanodilatation.

L'action directe de la lumière exerce sur le dessin de l'animal une action nettement *mvellatrice* : tandis que la peau protégée garde intégralement la *moucheture mélanique excessivement nette* de l'animal obscurci, la peau soumise à l'action directe du rayonnement solaire, tout en étant obscurcie, se signale par une atténuation très marquée du dessin mélanique.

L'étalement des mélanocytes par la lumière dépendrait-il d'une certaine sensibilisation des cellules pigmentaires (sensibilisation actinique) vis-à-vis des hormones hypophysaires circulantes ? Nous ne le croyons pas. Nous avons, en effet, pu rétablir une livrée normale chez les Axolotls totalement hypophyséoprivés (et ceci deux mois après l'opération !) en les soumettant simplement à l'action de la lumière (soit aux radiations de la lampe de quartz à vapeurs de mercure, soit à la lumière solaire directe (P a r i s)). Ces expériences n'excluent pas nécessairement une action sympathicolytique de la lumière, mais pour la prouver, il nous faudrait des expériences nettement plus « analytiques » que celles qui viennent d'être citées.

L'ensemble d'investigations consacrées à la physiologie du système mélanique de l'Axolotl éclairent sensiblement le problème du déterminisme du dessin. En nous écartant délibérément de la recherche des causalités génétiques du dessin nous nous sommes attaché à la mise en évidence des mécanismes qui prennent une part active dans le modelage du dessin mélanique de l'Axolotl. Nous avons montré que la rigoureuse ordonnance de cellules pigmentaires cutanées, ordonnance qui se traduit extérieurement par le dessin, ne révèle point de causes anatomiques. L'analyse fonctionnelle de la livrée chromatique nous a mis en présence de deux régulateurs pigmentaires puissants, et nous avons pu montrer que l'architectonique

mélanocytaire, quelle que soit sa complexité, reflète fidèlement les interventions antagonistes des facteurs sympathique et hypophysaire. La notion du dessin, statique par sa définition même, se révèle, au contraire, essentiellement dynamique à la lumière de la physiologie: la constitution et le maintien du dessin n'est-ce pas l'expression du balancement constant de deux influences antagonistes?

Bien que la genèse du dessin nécessite le concours de l'hypophyse et du sympathique, seule la topographie de l'innervation cutanée intervient comme facteur déterminant de la mosaïque pigmentaire mélanique. A ce titre, le déterminisme du dessin est strictement nerveux.

Nous montrons ensuite que la rencontre seule des facteurs nerveux et endocrinien est susceptible de créer un dessin parfait — le cas de l'animal aveugle, soustrait à l'action de la lumière, est un exemple frappant du déterminisme « organique » (intrinsèque) du dessin. Nos recherches prouvent cependant que les facteurs du milieu, la lumière en toute première ligne, interviennent puissamment dans la constitution du dessin de l'*Axolotl*. La lumière influence, d'une façon souvent contradictoire, tous les régulateurs physiologiques de la livrée mélanique, mais, du point de vue du dessin, seule la voie rétinienne semble jouer un rôle particulièrement efficace. En exaltant la sympathicotomie cutanée d'une part, en atténuant le fonctionnement hypophysaire de l'autre, l'excitation des champs rétiniens contribue au maintien d'un dessin cutané le plus différencié. Par contre, le même rayonnement, lorsqu'il agit par voie pararétinienne, tend à effacer le dessin, puisqu'il détermine un étalement plus ou moins uniforme des cellules mélaniques cutanées. Nous pouvons donc dire que le dessin cutané de l'animal résulte de l'interférence des déterminantes internes (organiques) aussi bien que externes (action de la lumière).

QUATRIÈME PARTIE

RÉGLAGES SYMPATHICO-HYPOPHYSAIRES ET LE DÉTERMINISME TROPHIQUE DU DESSIN MÉLANIQUE CHEZ L'AXOLOTL

Tous les renseignements apportés par la morphologie pigmentaire de l'Axolotl, morphologie aussi bien statique que dynamique, peuvent se résumer en une seule phrase : le dessin est dû aux variations régionales de l'activité mélanocytaire.

La physiologie nous a montré que cette activité était étroitement réglée par deux fonctions primordiales : l'intervention hypophysaire mélano-activante, l'influence sympathique mélano-inhibitrice. Comment se fait-il que deux mécanismes physiologiques, aussi différents par la nature de leurs effecteurs respectifs puissent agir sur le tissu pigmentaire *comme* des antagonistes *parfaits*?

En effet, l'hormone mélanotrope est mélano-*dilatatrice* ; l'excitation sympathique est mélano-*constrictrice* ! L'hormone hypophysaire *exalte la prolifération* cellulaire ; l'excitation sympathique la *ralentit* manifestement ! L'hormone mélanocytaire *déclenche la migration mélanocytaire*, l'excitation sympathique « *bloque* » le mélanocyte cutané ! La même opposition parfaite, nous la retrouvons encore dans la mélanogénèse biochimique : l'activité hypophysaire l'*accentue*, l'excitation sympathique la *ralentit considérablement* !

Pour expliquer cet antagonisme si parfait, il n'y a qu'une hypothèse possible : les deux régulateurs agissent d'une façon diamétralement opposée sur quelque mécanisme cellulaire *fondamental* dont dépendent toutes les manifestations vitales du mélanocyte ! Ce processus fondamental, nous le définirons comme le *trophisme cellulaire*.

Ce terme est, certes, vague — ce sont les recherches ultérieures qui lui donneront une signification plus précise. La notion du trophisme cellulaire est toutefois justifiée. Le ralentissement indéniable de la mélanogénèse, l'arrêt de la prolifération mélanocytaire chez l'Axolotl hypophysectomisé, ne traduisent-ils pas le ralentissement du métabolisme cellulaire ? L'immobilisation « sympathicotonique » des migrants pigmentaires ne traduit-elle pas l'affaiblissement de l'énergétique cytoplasmique ?

Les recherches dans ce domaine sont toutefois très difficiles. Il s'agit, en effet, d'explorer la physiologie *cellulaire*. Or, à l'heure actuelle, nous ignorons quels sont les mécanismes cellulaires qui sont atteints par l'action nerveuse ou endocrinienne ; nous ignorons aussi comment cette influence est transmise à la cellule effectrice. Nous pouvons toutefois engager dans cette seconde direction quelques recherches d'orientation.

Dans ces investigations, nous essayerons de prouver que les variations régionales du trophisme cellulaire résultent des modifications locales des *propriétés biologiques du milieu tissulaire*, celles-ci *réglant l'ampleur du métabolisme mélanocytaire*. A cette notion générale, nous essayerons de donner une justification expérimentale. Nous montrerons, tout d'abord, que les régulateurs pigmento-moteurs modifient effectivement les propriétés biologiques du milieu tissulaire ; nous montrerons ensuite que cette modification est liée à la présence dans les tissus de *substances spécifiques nettement cytotropes*.

Modifications humorales du milieu tissulaire dans les réactions chromatiques

Les faits nouveaux seront en contradiction avec les notions acquises. Nous avons admis que l'architectonique si complexe de la livrée mélanique était basée sur l'intégrité des régulateurs neuro-endocriniens de la fonction pigmentaire. Nous allons montrer que les phases essentielles des réactions pigmento-régulatrices peuvent encore avoir lieu dans la peau privée de ses innervation et vascularisation (circulation mélanotrope) normales. Cette contradiction, nous le verrons, n'est qu'apparente. La régulation « humorale » des réactions pigmentaires complète, précise même, les mécanismes générateurs du dessin cutané de l'*Axolotl*.

Persistance de l'adaptation chromatique dans les greffons cutanés autoplastiques

Le fait fondamental est le suivant : Un fragment cutané, complètement *détaché* de l'animal et *réimplanté* « in situ » *continue à s'adapter à la teinte générale* de l'animal ; lorsque l'*Axolotl*, déplacé sur fond noir, s'assombrit, le greffon suit fidèlement la réaction — il s'assombrit lui aussi. Eclaircissons le porte-greffe par le passage

sur un fond blanc — le greffon contractera, lui aussi, ses mélanocytes. Ce conformisme du greffon aux réactions d'adaptation chromatique effectuées par le porte-greffe *est antérieur à tout rétablissement de relations neuro-vasculaires* — on le retrouve déjà les premiers jours qui suivent l'opération (fig. 72).



Fig. 72. — *Persistance de l'adaptation chromatique dans les greffons cutanés dépourvus de toute connexion neuro-vasculaire avec l'hôte (Axolotl).*

a : Axolotl clair (16 cm.) ayant reçu deux fragments de la peau provenant d'un animal foncé (même taille).

b : Le même animal le troisième jour de l'implantation (séjour fond blanc). Homochromie entre le greffon et l'hôte.

c : Le même animal déplacé le troisième jour de l'expérience sur fond noir (durée 18 heures) : assombrissement synergique de l'hôte et du greffon.

L'obéissance aux effecteurs pigmento-moteurs, comme nous le montre l'observation suivie des greffons, va très loin. Dans le cas de l'adaptation au fond noir, nous constatons une *migration autochtone des mélanocytes* dermiques du greffon dans l'épiderme. Chez l'animal adapté au fond blanc (s'il s'agissait d'un animal à l'origine foncé, par exemple), les mélanocytes du greffon demeureront en contraction permanente ! (fig. 73).

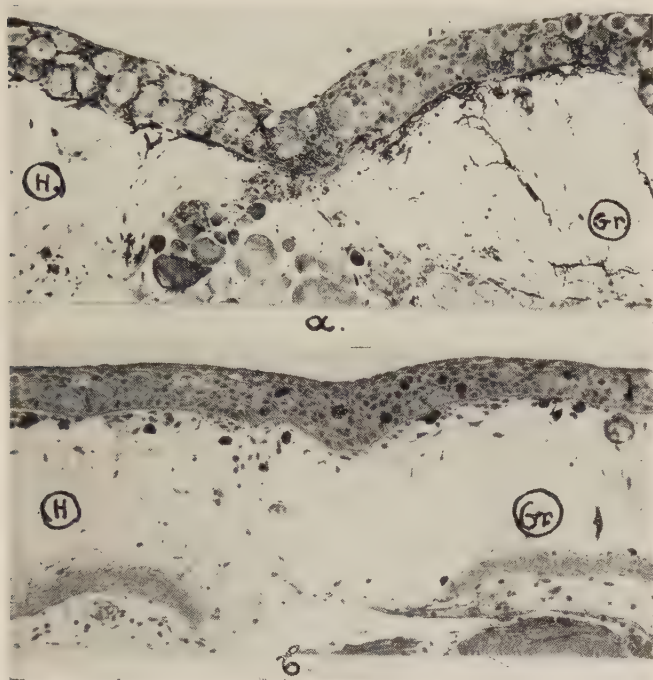


Fig. 73 a et Fig. 73 b. — Suites morphogénétiques de l'adaptation chromatique dans les greffons cutanés. Persistance de la réaction normale.

Fig. 73 a. — Migration transbasale des mélanocytes dans l'épiderme du greffon clair lorsque le porte-greffe clair est déplacé sur fond noir. 8^e jour de l'expérience. (Extrême droite de l'épiderme du greffon Gr.).

H = Peau de l'hôte ; Gr = Greffon cutané.

Fig. 73 b. — Mélano-constriction dans la peau foncée greffée sur un Axolotl clair. — (6^e jour de l'expérience.)

Ainsi donc, l'intégrité des connexions neuro-vasculaires n'est nullement nécessaire pour que les mélanocytes réagissent encore normalement aux régulateurs fondamentaux de la mélanogénèse. Ces faits — comment les interpréter?

Le cas d'« adaptation » du greffon au fond noir ne semble pas soulever de grandes difficultés : on admettrait facilement une diffusion des hormones mélanotropes du porte-greffe vers la peau implantée ! Mais que faut-il penser de l'éclaircissement du greffon lors de son « adaptation » au fond blanc ? Cette réaction, nous l'avons

admis, est nerveuse ! Or, elle *se transmet* aux mélanocytes du greffon en absence avérée de toute liaison directe avec le système nerveux de l'hôte.

La première idée qui vient à l'esprit est celle de l'éclaircissement par déficience endocrinienne (mélanotrope !) du terrain. Cette hypothèse est infirmée par l'expérience. Nous avons vu que, chez l'Axolotl totalement hypophysectomisé, la mélano-constriction permanente est assurée uniquement par une sympathicotonie cutanée. Prélevons chez un tel animal deux lambeaux cutanés : l'un sera placé dans un liquide indifférent, l'autre sera réimplanté à l'animal. Les deux fragments se comporteront d'une façon très différente : dans le premier, les mélanocytes se ramifieront ; dans le greffon autoplastique, ils *se maintiendront en contraction* maximale. La sympathicotonie de l'hôte, *malgré la section des nerfs pigmento-moteurs, a pu être transmise au greffon !*

La suite de l'expérience nous prouve qu'il s'agit effectivement d'un transport à distance de *l'excitation sympathique* ! Le porte-greffe reçoit, au voisinage du greffon, une injection de 0,1 cc. de tartrate d'ergotamine à 0,05 %. Les mélanocytes de l'animal hypophysectomisé commencent à s'étaler ; ceux du greffon autoplastique *suivent cet étalement*. Leur mélano-constriction initiale a donc bien été due au transport, dans le greffon, de la tonicité sympathique du porte-greffe.

Cette expérience nous montre donc qu'en absence de toute variation des sécrétions hypophysaires (il s'agit, en effet, d'un animal hypophysectomisé), l'excitation sympathique, à elle seule, est susceptible de déterminer, à distance, une contraction mélanocytyque tout à fait caractéristique. L'adaptation des greffons aux stimulants mélano-constricteurs du « fond blanc » doit, selon toute probabilité, reposer sur un mécanisme analogue.

Les exemples de l'action à distance des stimulants mélano-constricteurs ne nous manquent guère : aux cas déjà cités, nous ajouterons encore quelques exemples caractéristiques.

Régulation humorale de la contraction mélanocytyque dans l'épithélium du glissement cicatriciel chez l'Axolotl. Une vaste ablation cutanée intéressant le dos et les flancs d'un Axolotl foncé est entièrement recouverte d'un mince voile du glissement cicatriciel partant des bords de la plaie ; au milieu de ce champ épithélial, se trouve un greffon cutané (peau ayant été conservée préalablement trois jours à la glacière dans du Ringer et greffée au milieu de la plaie destinée à la cicatrisation). La cicatrisation étant achevée, l'animal reçoit une injection d'adrénaline. Le lendemain de l'injection, tout le terri-

toire cicatriciel est nettement dissocié en deux régions : une zone dorsale aux mélanocytes franchement ramifiés, une zone plus ventrale (voisine des flancs supérieurs) caractérisée par les mélanocytes franchement contractés ; la démarcation entre ces deux territoires est presque rectiligne. Or, cette dissociation des régimes mélanocytiques ne se limite guère à l'épithélium cicatriciel, elle affecte tout aussi rigoureusement les mélanocytes du greffon : se trouvant « à cheval » entre les

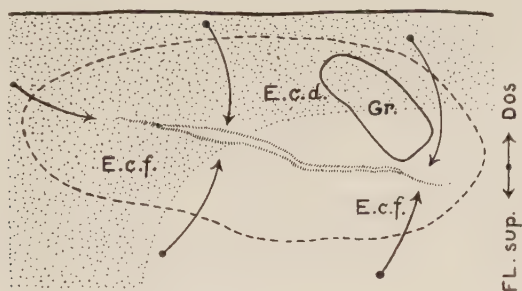


Fig. 74. — *Régulation neuro-humorale de la mélano-constriction dans un greffon et dans l'épithélium du glissement cicatriciel.*

L'aire de mélano-constriction (en clair) s'étend aussi bien à la peau « in situ » qu'à des territoires énervés de provenance différente.

Ecf = Épithélium du glissement cicatriciel des flancs ; *Ecd* = Épithélium dorsal du glissement cicatriciel ; *Gr* = Greffon cutané.

Les flèches indiquent le sens du glissement cicatriciel, la position du bourrelet de cicatrisation départageant les deux territoires cicatriciels étant hachurée. Le contour au trait interrompu marque les limites de l'ancienne plaie opératoire.

deux zones, il aura les mélanocytes fortement étalés dans sa partie supérieure, des mélanocytes maximalelement contractés dans sa partie inférieure (fig. 74). Ces différences territoriales de la morphologie pigmentaire ne sauraient guère être attribuées à la nature particulière de l'épiderme : comme nous l'indique la position du bourrelet de la cicatrisation (ligne de rencontre des lames épithéliales partant des bords opposés de la plaie), tous les mélanocytes, les dilatés aussi bien que les contractés viennent avec l'épithélium de la ligne médio-dorsale. L'épithélium du glissement cicatriciel étant dépourvu de l'innervation sympathique (et cela est tout aussi probable pour le greffon cutané), il ne nous reste qu'une seule interprétation possible : la différenciation mélanocytique du greffon, aussi bien que celle de l'épithélium du glissement cicatriciel sont, les deux, réglées *par voie*

humorale, par les propriétés sympathicotoniques du tissu sous-jacent ! Cette différenciation pigmentaire (d'ailleurs passagère) n'a-t-elle pas été provoquée par une injection préalable de l'adrénaline? La différence entre le plan dorsal et le plan des flancs de l'animal adrénalinisé serait tout simplement fonction de l'innervation sympathique plus parfaite de la zone expérimentale la plus ventrale.

Nous citerons encore un dernier exemple, plus frappant encore par le fait qu'il concerne une réaction tout à fait physiologique. Il s'agit de la

Transmission de l'excitation sympathique aux mélanocytes migrants

Un Axolotl clair, à l'épiderme apigmenté, est soumis à l'action du fond noir. Au 10^e jour de l'expérience, de nombreux mélanocytes excessivement ramifiés ont déjà immigré dans l'épiderme. D'autres, en voie de migration active, passent à travers la membrane basale. Si donc, ces mélanocytes étaient encore au contact de terminaisons

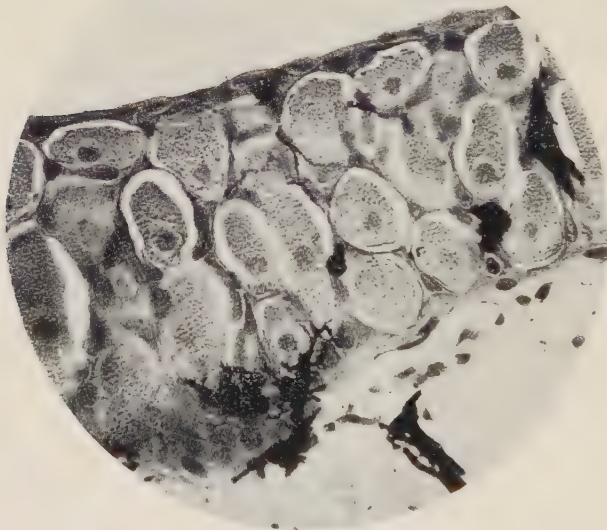


Fig. 75. — *Contraction des mélanocytes migrants lors du déplacement de l'animal expérimental sur fond blanc.*

Axolotl très clair ayant séjourné 10 jours sur fond noir et déplacé pour 13 heures sur fond blanc. La mélano-constriction atteint non seulement les mélanocytes intraépidermiques mais encore ceux qui se trouvent en migration transbasale.

sympathiques au niveau du derme, ils ont certainement délaissé toutes leurs attaches nerveuses en émigrant à travers la basale !

Plaçons l'animal sur fond blanc : l'*Axolotl* s'éclaircit. Un prélèvement fait à la 18^e heure de l'action du fond blanc nous montre que *tous* les mélanocytes, « fixes » aussi bien que les « migrants », sont fortement contractés : les mélanocytes intraépithéliaux récemment immigrés, *malgré leur autonomie certaine vis-à-vis du réseau sympathique cutané*, ont obéi aux injonctions mélano-constrictrices d'origine visuelle (fig. 75). Cette réponse des mélanocytes migrants n'est point provoquée par une déficience « mélanotrope » — les hormones hypophysaires sont présentes : les mélanocytes des taches sont en effet étalés. Il faut donc bien admettre que le transport à distance de l'excitation sympathique intervient déjà dans les réactions pigmento-motrices *normales*.

Rôle morphogène de la sympathicotonie tissulaire

Il nous suffira de rappeler ici les expériences citées à la page 134. Toutes, elles nous montrent ceci : la réactivité spécifique du mélanocyte, sa morphologie, son potentiel mélanogène et proliférateur — toutes ces propriétés sont fonction de la *sympathicotonie du terrain*. Les cellules pigmentaires qui, par fait de greffe, auront passé sur le territoire ventral fortement sympathicotonique seront entravées dans toutes leurs activités vitales ; placées au niveau du dos, faiblement sympathicotonique, elles se comporteront ultérieurement comme des éléments privilégiés : les mélanocytes du ventre greffés sur le dos s'étaleront, se multiplieront ; ils émigreront aussi dans l'épiderme.

Dans nos expériences de greffes, cette propriété inhibitrice du terrain, d'où vient-elle ? Elle dépend naturellement de l'influence que le tissu musculaire, la « litière des greffons », exerce sur la peau implantée. Un point est certain : les facultés « pigmento-régulatrices » du terrain ne sont pas la propriété du tissu musculaire lui-même, elles sont *nettement induites* par les variations de la sympathicotonie locale et générale de l'animal. Fonction de la sympathicotonie locale : les propriétés inhibitrices du terrain s'accroissent dans la direction ventrale ; fonction de la sympathicotonie générale — très accusées chez un *Axolotl* séjournant sur un fond blanc, elles sont virtuellement abolies, lorsque l'animal est déplacé sur un fond noir.

Les propriétés inhibitrices du terrain étant fonction de la tonicité sympathique, il nous est actuellement possible d'entrevoir le mécanisme de cette induction.

Les recherches de Cannon et de son école nous ont prouvé que l'excitation sympathique s'accompagne d'une émission dans le milieu tissulaire des substances spécifiques — des « sympathines ». Ce sont des intermédiaires « chimiques » qui déterminent la réponse caractéristique de la cellule « sympatho-sensible ». Or, les données récentes démontrent la réalité de l'innervation sympathique des territoires musculaires. Étant donné l'universalité de la sympathine, on admettra facilement que l'agent chimique de l'excitation sympathique émis au sein du tissu musculaire puisse, par d'iffusion tissulaire, influencer la vitalité du mélanocyte cutané.

On peut donc admettre, comme hypothèse très plausible que, dans nos expériences de greffes cutanées chez l'Axolotl, c'est la sympathine « musculaire » qui aurait déterminé le « gradient sympathico-tonique » local du tissu. Dans ces conditions normales, le rôle essentiel serait joué par *le réseau sympathique de la peau elle-même*, qui seul, par sa distribution particulière, saurait régler la genèse du dessin.

Le point essentiel qui se dégage de tous ces faits, point qui est capital pour la compréhension du trophisme cellulaire est le suivant : *l'excitation sympathique libère effectivement dans le milieu tissulaire des substances spécifiques qui sont susceptibles de restreindre intensément toute activité mélanocytaire.*

Nous comprenons maintenant comment l'excitation sympathique peut influencer la vitalité du mélanocyte : elle modifie les propriétés biologiques du milieu tissulaire en rendant celui-ci impropre au métabolisme assimilateur.

Ces substances hypothétiques peut-on les isoler ?

Les expériences que nous avons effectuées, nous laissent croire que cette tâche n'est pas impossible.

Isolement des substances « sympathicotoniques » mélano-constrictrices chez l'Axolotl

Au cours des expériences d'interception nerveuse nous avons délaminé la peau du plan musculaire sous-jacent en introduisant entre les deux plans des lames de mica ainsi que des lames de gélatine. Les résultats de ces deux séries d'expériences ont été très différents. Dans le cas du mica, la peau délaminée était plus foncée que la peau voisine ; avec la gélatine, les résultats ont été diamétralement opposés : la peau, au contact de la gélatine, était nettement *plus claire* que l'environnement. Comme il s'agissait, dans les deux cas, d'animaux

adaptés au fond blanc, nous avons pensé que l'éclaircissement si localisé de la peau pouvait être produit par l'*accumulation des substances sympathiques dans la gélatine insérée*. Nous avons donc tenté d'isoler ces substances pour éprouver ensuite leurs propriétés pharmacodynamiques « in vitro ».

La technique était celle qui nous a été inspirée par nos expériences d'interception nerveuse. La peau de l'animal étant délamainée, nous avons introduit dans la poche sous-cutanée soit de la gélose soit de la gélatine¹⁾ (la gélose à 2% dans du Ringer, la gélatine à 10%, également au Ringer). La gélose était introduite à l'état solide; la gélatine, préalablement liquéfiée par chauffage, était injectée lorsque sa température s'abaissait de nouveau à 40-45°. Les animaux expérimentaux²⁾

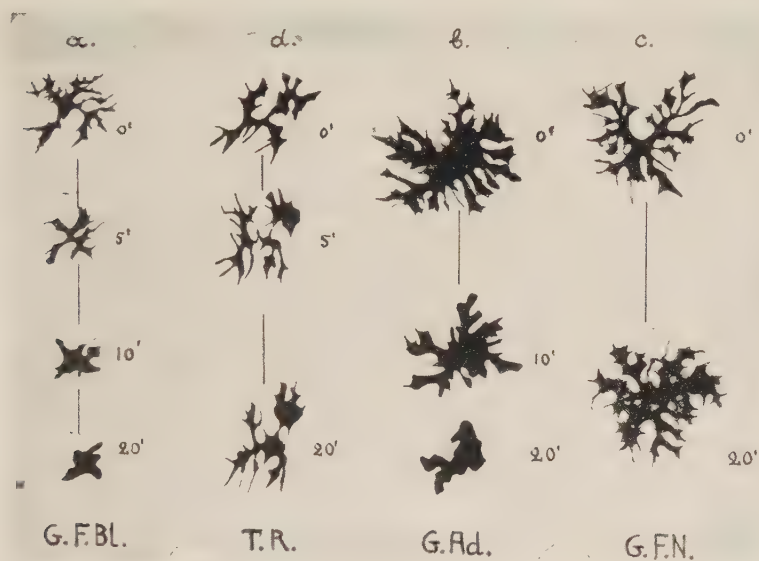


Fig. 76. — Action des principes « mélano-constricteurs » isolés de l'Axolotl sur les cellules pigmentaires « in vitro ».

a : Mélano-constriction rapide provoquée par l'extrait de la gélatine ayant séjourné sous la peau de l'Axolotl adapté au fond blanc. A droite : action du Ringer témoin.

b : Mélano-constriction provoquée « in vitro » par l'extrait de la gélatine adrénalisée (à 1‰) ayant séjourné 24 heures sous la peau de l'Axolotl restant sur fond gris.

c : Inefficacité des extraits de la gélatine ayant séjourné chez l'Axolotl adapté au fond noir.

d : Action du Ringer pur.

¹⁾ Fragments de 0,01 à 0,02 cc.

²⁾ Longueur totale de 12 à 15 cm.

étaient alors placés sur *fond blanc*, les témoins séjournant sur fond noir. Le 4^e ou 5^e jour de l'expérience, la gélose ou la gélatine sont extraites, broyées avec 1 cc. de Ringer à 0°, centrifugées pendant 10 min. La solution claire est mise aussitôt au contact avec les fragments fraîchement isolés de la peau de l'*Axolotl*. Les témoins sont constitués (a) par des extractions de la gélatine *ordinaire*, effectuées dans les conditions de l'expérience (suspension dans du Ringer, centrifugation, etc.), (b) par du Ringer adrénalinisé au 1/100.000^e.

Les solutions préparées à partir des substances ayant séjourné chez l'animal du *fond blanc* ont le pouvoir de *contracter* «*in vitro*» les *mélanocytes* de l'*Axolotl* (voir la série de silhouettes cellulaires de la fig. 76). Ceux-ci ne réagissent, ni aux extraits «*gélatineux*» ordinaires, ni à la «*gélatine fond noir*», ni à la solution adrénalinisée : tous ces témoins, ou bien, laissent les *mélanocytes* en état d'étalement initial, ou bien, et c'est le cas le plus fréquent, ils produisent un étalement indéniable des *mélanocytes*. Nous avons d'ailleurs pu obtenir des solutions «*mélano-constrictrices*» «*in vitro*» à partir de la gélatine adrénalinisée (1 0/100) insérée sous la peau des *Axolotls* normaux séjournant sur fond indifférent.

La contraction est très rapide : dans l'espace de 10-20 min., les *mélanocytes* très ramifiés du fragment (donneur — animal «*moyen*») se transforment en amas compacts. L'inefficacité totale des témoins nous fait penser que cette *mélano-constriction* rapide est due à la présence des *substances mélano-constrictrices spécifiques* qu'il faudrait identifier avec les *sympathines* ! Cette identification est certes, peu rigoureuse, et nous la considérons comme provisoire. D'autres tests fonctionnels que ceux constitués par la *mélano-constriction* devraient compléter la recherche. Il est toutefois remarquable que les *mélanocytes* fraîchement isolés de l'*Axolotl*, qu'il est impossible de mettre en état de contraction par toute autre méthode, réagissent avec facilité aux extraits de la gélatine ayant séjourné sous la peau d'un animal adapté au fond blanc.

Rôle de la transmission humorale de l'excitation sympathique dans la morphogénèse pigmentaire normale de l'*Axolotl*

Il faut tout d'abord admettre que la régulation sympathique de la mélanisation épidermique se fait exclusivement par voie humorale. L'innervation sympathique de l'épiderme, si elle existe, doit être, chez l'*Axolotl*, très faible : de nombreuses imprégnations du système nerveux cutané (de l'*Axolotl* adulte) nous ont montré que la grande

majorité de mélanocytes intraépithéliaux sont dépourvus de toute innervation. Ces données histologiques, tout en confirmant l'expérience physiologique (p. 219), nous prouvent que la régulation mélanogène de l'épiderme se fait exclusivement par voie humorale, le rôle décisif étant assuré par le réseau sympathique sous-épithélial. C'est la sympathine, de concours avec l'hormone mélanotrope diffusante qui règlent, par voie cytotrope, l'état physique des cytoplasmes malpighien et mélanocytaire, par des incidences « trophiques » (p. 226) déterminant le gradient élaborateur de la cellule pigmentogène de l'épiderme.

La diffusion des sympathines intervient, selon toute probabilité dans la généralisation de la mélano-constriction sur l'ensemble du dessin mélanique. Les figures de la p. 75 nous montrent, chez un Axolotl *normal*, une extension très nette de la mélano-constriction aux mélanocytes de la tache. Cela est-il uniquement dû à l'accentuation de la sympathicotonie des taches elles-mêmes? Nous ne le pensons pas. Dans nos expériences d'« inversion oculaire », une excitation très intense des terminaisons sympathiques de la peau *dorsale* (Axolotls aux champs rétinien inversés!) produit une mélano-constriction maximale des cellules pigmentaires de l'intertache tout en laissant la tache absolument indemne de la moindre mélano-constriction. Ce contraste cyto-morphologique extraordinaire, nous ne le rencontrons jamais dans le tronc inférieur de l'Axolotl normal sympathicotonique. Pourquoi? Chez l'animal inversé, les fibres sympathiques dorsales, étant peu nombreuses, ne libéreront que fort peu de sympathines: celles-ci limiteront donc leur action au voisinage de la terminaison (p. 198). Chez un animal normal, l'excitation forte de nombreuses fibres sympathiques produira, au niveau des intertaches des flancs inférieurs, une sécrétion de sympathines tellement intense que la substance mélano-constrictrice diffusera vers la tache voisine en y produisant une réaction cellulaire typique.

L'exactitude de cette interprétation est confirmée par l'observation suivante. Chez l'Axolotl aveugle et séjournant à l'obscurité, les contrastes cytomorphologiques entre la tache sont excessivement vifs: au niveau *de ces mêmes flancs inférieurs*, les mélanocytes de la tache, ramifiés, forment une plage sombre dans laquelle il est impossible d'individualiser le moindre mélanocyte. Dans le voisinage immédiat, dans l'intertache, les mélanocytes, fortement disjoints, sont contractés (fig. 65). La sympathicotonie visuelle faisant défaut, l'excitation des fibres sympathiques cutanées est uniquement assurée par la tonicité « organique », « résiduelle » des terminaisons nerveuses. L'émission des sympathines étant, dans ces conditions, très restreinte, la

mélano-constriction ne saura guère diffuser jusqu'à la tache voisine. Si, par contre, la diminution du contraste cytomorphologique entre la tache et l'intertache voisine (voir les fig. 21) était uniquement due aux causes « anatomiques », à l'accentuation simultanée de l'innervation de ces deux localisations (polarisation dorso-ventrale de l'innervation !), on devrait la retrouver chez l'aveugle.

Enfin, et c'est là l'essentiel de nos recherches sur le transport à distance de l'excitation sympathique, la régulation humorale, exercée par l'innervation sympathique *cutanée*, domine entièrement le métabolisme de la cellule pigmentaire de la peau de l'Axolotl.

Essai d'une hypothèse de la régulation humorale du trophisme cellulaire

En abordant ce terrain, encore bien mouvant à l'heure actuelle, nous resterons souvent dans le domaine des hypothèses pures. Des faits, bien qu'épars, sont toutefois assez nombreux pour ébaucher une hypothèse du rôle *tropho-inhibiteur* du système nerveux sympathique.

La première constatation capitale est celle-ci : l'inhibition ne se limite guère à la cellule pigmentaire -- celle-ci, grâce à son dynamisme particulier, n'est qu'un indicateur très sensible.

H a e c k e r (1915) a montré que, chez l'Axolotl, l'activité mitotique des cellules malpighiennes de la peau n'était point uniforme : c'est *au-dessus des taches foncées* qu'elle était manifestement *plus intense* ! Sur l'Axolotl aussi, M. W a s s e r f a l l e n (Leysin) a pu montrer que la rapidité de la cicatrisation cutanée (réparation histologique complète) était nettement fonction de la sympathicotomie générale de l'animal. Chez les animaux jeunes de 13-14 cm., la réparation cutanée demande en moyenne 25 jours, lorsque l'animal séjourne sur fond noir, elle demande 35 (!) jours chez l'individu placé sur fond blanc ! Chez un animal séjournant sur fond noir, nous constatons une accélération de la réparation histologique qui atteint 60 % de la valeur initiale (25 jours)¹⁾.

Si nous passons des Vertébrés à sang froid aux Vertébrés supérieurs, des données convergentes sur le rôle tropho-inhibiteur deviennent plus abondantes.

¹⁾ Ces renseignements (recherches inédites) nous les devons à la grande obligeance du Doct. W a s s e r f a l l e n.

Nous avons constaté (1933) que l'ablation unilatérale du ganglion sympathique supérieur déterminait, chez le Lapin, un syndrome également unilatéral très net de l'hyperactivité tissulaire : une hyperpigmentation cutanée, limitée exclusivement au territoire en déficience sympathique, une hypertrichose, une accélération très nette de la vitesse de la cicatrisation. L'hyperpigmentation est indépendante de la vasodilatation : il existe entre les deux réactions un décalage de temps assez sensible ; la pigmentation se développe lorsque la tonicité vasculaire s'est sensiblement rapprochée de la normale (Vilt er, 1933). L'hypertrichose se manifeste de deux façons témoignant, les deux, une vitalité tissulaire amplifiée : la repousse des poils arrachés est plus précoce du côté sympathectomisé ; les poils de repousse, leur croissance achevée, sont nettement plus longs, mais aussi plus pigmentés que les poils de repousse du côté témoin ! L'activité des cellules matricielles a donc été ralentie en présence d'une innervation sympathique normale.

La vitesse de la cicatrisation de petites plaies cutanées (ablation de la peau de la face interne du pavillon de l'oreille) est sensiblement plus rapide du côté sympathectomisé : la différence est de 30 % environ. Les recherches de L e r i c h e, celles de S a z o n - J a r o c h e v i t c h (1935) parlent dans le même sens : l'affaiblissement de l'innervation sympathique influence très favorablement les phénomènes du trophisme cellulaire.

La contre-épreuve de ces expériences nous est offerte par l'inhibition trophique très marquée que nous avons constatée chez les Poules rendues sympathicotoniques par un traitement thyroxinien intense (Vilt er, 1933-34). L'inhibition ne se limite pas à la cellule pigmentaire, elle atteint aussi les assises génératrices des plumes en voie de croissance. Nous constatons, en effet : 1^o du côté pigmentaire, ralentissement prononcé de la migration de mélanocytes du derme, dans l'épiderme une contraction marquée des arborescences mélanocytiques (rappelons-nous les effets de la sympathicotomie sur les mélanocytes de l'*Axolotl* !) et enfin, fait capital, une inhibition prononcée de l'élaboration biochimique de la mélanine ; 2^o du côté tissulaire, nous retrouvons une inhibition excessivement prononcée de l'activité prolifératrice des tissus générateurs de la plume : la plume de repousse « thyroxinique » est non seulement dépigmentée, elle est encore nettement au-dessous de la normale — la réduction de la longueur est de 15 à 20 % ; la réduction de l'activité prolifératrice du bulbe de la plume est plus apparente encore lorsqu'on passe au poids de la phanère régénérée : il est de 35 % inférieur à la normale !

Les expériences de contrôle nous ont montré que l'influence tropho-

inhibitrice ne pouvait guère être mise sur le compte de la vasoconstriction, ni sur celui de la dénutrition générale (amaigrissement) des animaux thyroxinisés. Une ergotaminisation aux doses convenables supprimait la vasoconstriction, atténuait fortement la chute du poids de l'animal ; la réduction de l'activité prolifératrice du bulbe de la plume demeurait encore ; la réduction pondérale des plumes de repousse était encore de 21 % !

Il est donc fort probable que la fonction tropho-inhibitrice de l'innervation sympathique est l'une de ses propriétés fondamentales : le cas de la mélanoinhibition n'est qu'un cas particulièrement démonstratif (cela à cause de l'extrême dynamisme cellulaire du pigmentocyte rendant l'observation de variations du métabolisme mélanique très facile !). On ne saurait donc pas réduire la fonction tropho-inhibitrice du sympathique aux simples incidences vasculaires, comme le fait Leriche. La physiologie comparée nous montre aussitôt l'inanité d'une telle interprétation : chez l'Axolotl, la sympathicotomie intense de l'animal hypophysectomisé exerce sur le système pigmentaire une inhibition puissante, *malgré la vasodilatation accusée*. Chez la Poule thyroxinisée et ergotaminisée, les incidences vasculaires étant éliminées, la tropho-inhibition persiste néanmoins. Il en sera de même chez le Lapin : l'hyperpigmentation se développera en absence de la vasodilatation (p. 225).

Nous croyons donc pouvoir conclure que l'innervation exerce sur la cellule pigmentaire mélanique de l'Axolotl une action directement tropho-inhibitrice. Celle-ci est réalisée par l'émission dans le milieu tissulaire de sympathines. Ce sont ces dernières, par action directement cytotrope, qui modifient le métabolisme cellulaire !

Le rôle de l'hormone mélanotrope d'origine hypophysaire serait d'atténuer, par une *influence cytotrope directement antagoniste*, les effets nocifs de la régulation sympathique.

Il nous est excessivement difficile de nous faire une idée quelque peu précise sur la nature des réactions cellulaires affectées par la régulation sympathico-hypophysaire. L'hypothèse de Murisier, déjà en 1921, admettait que l'excitation sympathique entravait le trophisme mélanocytaire par ce qu'elle modifiait la perméabilité cellulaire en restreignant ainsi l'ampleur du métabolisme mélanogène. L'interprétation de Murisier n'est cependant pas la seule qui rentre en ligne de compte. On peut penser que le ralentissement cellulaire fonctionnel (et il ne faut point se limiter au cas seul de la cellule mélanique !) est dû à la *prédominance de la désassimilation sur les processus assimilateurs* : un tel bilan ne permettrait, lui non plus, aucune accumulation de réserves (suppression de l'activité élaboratrice de la cellule !).

Il est excessivement intéressant de rappeler à cette occasion des recherches de P o p o v (1935) qui a montré la *prédominance du métabolisme désassimilateur* dans un muscle innervé exclusivement par le sympathique (par comparaison avec les muscles totalement énnervés). Dans d'autres expériences, l'ablation unilatérale de la chaîne sympathique déterminait chez l'animal une prédominance du métabolisme assimilateur du côté opéré. Bien que peu nombreuses, de telles expériences peuvent constituer des indications intéressantes aux recherches sur le mécanisme intime de la fonction tropho-inhibitrice du système nerveux sympathique. Dans l'état actuel de nos connaissances, il nous est impossible de prendre une attitude définitive. L'hypothèse de l'équilibre « assimilation-désassimilation » nous paraît toutefois plus séduisante ! Telles sont les conclusions, certes, tout à fait provisoires qui termineront ce chapitre consacré au déterminisme trophique du dessin mélanique de l'Axolotl.

RÉSUMÉ

1. — Le dessin mélanique de l'Axolotl est dû à la distribution spatiale particulière des cellules pigmentaires. A chaque type de livrée, correspond une *architectonique mélanocytaire spécifique*.

2. — Cette architectonique mélanocytaire ne peut guère être ramenée aux causalités anatomiques ou génétiques. Les cellules mélaniques de l'Axolotl sont libres dans leurs déplacements, et nul obstacle tissulaire ne s'oppose à leur dissémination uniforme sur l'ensemble du territoire cutané. Les raisons d'être du dessin cutané de l'Axolotl sont purement *physiologiques*.

3. — Les différences régionales de la texture mélanique de la peau doivent être ramenées aux *variations locales de l'activité mélanocytaire*. Les taches foncées représentent des *foyers de mélanisation active*, tandis que les territoires clairs de la livrée traduisent une *inhibition régionale de l'activité vitale du mélanocyte* cutané.

A ces variations fonctionnelles *régionales* (causes de la formation du dessin géométrique), il faut ajouter une variation *générale* se traduisant par une atténuation progressive de l'activité pigmentaire vers les régions ventrales de la livrée (cause fondamentale de la polarisation dorso-ventrale de la livrée pigmentaire animale).

4. — Envisagé du point de vue morphogénétique, le déterminisme du dessin nous apparaît essentiellement *dynamique* : les variations — locales aussi bien que régionales — de l'activité mélanocytaire résultent d'une *interférence de facteurs mélano-activants et mélano-inhibiteurs*, le bilan de ces deux influences antagonistes n'étant pas le même aux divers points de la livrée de l'animal. Les régions caractérisées par une *prédominance du « mélano-inhibiteur »* formeront les aires *claires de déficience pigmentaire*. Lorsque le bilan local des antagonistes penche en *faveur du « mélano-activateur »*, nous assistons à la naissance d'une *tache pigmentaire foncée*.

L'activateur pigmentaire, dont le rôle se ramène à l'*exaltation* de toutes les activités mélanocytiques, agit d'une façon *diffuse* : son influence s'étend uniformément sur tout le territoire cutané. L'inhibiteur qui restreint l'ampleur des manifestations vitales du mélanocyte est caractérisé par un mode d'action excessivement *sélectif* : il intervient sur certains territoires à l'exclusion des autres. C'est donc le caractère *local* de l'inhibition mélanocytaire qui est responsable de la différenciation du dessin cutané mélanique. L'éclaircissement polarisé de la livrée tout entière vers le ventre de l'animal est, par ailleurs, dû à l'accentuation progressive de la même inhibition morphogène vers les zones cutanées ventrales.

Ce diagnostic morphogénétique s'appuie non seulement sur l'étude statistique des localisations mélanocytiques mais encore sur l'évaluation quantitative de l'activité bio-chimique de la cellule mélanisante aux divers points du dessin cutané de l'*Axolotl*.

5. — La physiologie mélanique de l'*Axolotl* identifie l'activation et l'inhibition pigmentaires avec l'*intervention régulatrice des mécanismes hypophysaire et sympathique*. Le déterminisme du dessin mélanique est donc, en définitive, *neuro-endocrinien*.

6. — L'identification de l'activateur pigmentaire avec l'intervention hypophysaire se justifie par la superposition rigoureuse des phénomènes d'activation physiologique de la mélanogénèse aux processus histologiques déterminés par l'introduction expérimentale des hormones hypophysaires dans l'organisme de l'animal hypophyséoprivé. Le tableau, excessivement complexe, de l'hypermélanisation normale peut, ainsi, être reproduit dans ses *moindres détails*.

L'action morphogène de l'hypophyse est directement *cytotrope* ; elle n'exige aucun relai supplémentaire, ni nerveux, ni endocrinien. Etant donné sa nature endocrinienne, l'activateur hypophysaire atteint, sans distinction aucune, tous les mélanocytes de la livrée.

7. — Une régulation exclusivement endocrinienne est incompatible avec la formation du dessin à moins qu'on admette des variations régionales de la sensibilité hormonotrope des cellules pigmentaires cutanées. Cette possibilité est catégoriquement infirmée par nos recherches : la formation du dessin ne résulte point d'une sensibilité différentielle du mélanocyte vis-à-vis de l'hormone hypophysaire — elle est uniquement déterminée par l'*intervention régulatrice du système nerveux*. L'intégrité fonctionnelle de ce dernier est indispensable au maintien du dessin mélanique de l'*Axolotl*. Par cela même, nos recherches établissent l'*importance du contrôle nerveux dans la physio-*

logie pigmentaire des Batraciens, contrôle dont l'efficacité est niée par la majorité des auteurs contemporains.

8. — Une série d'investigations pharmacodynamiques permet d'identifier la régulation pigmentaire nerveuse avec l'intervention du système *sympathique cutané*. Etant inhibiteur spécifique de l'activité mélanocytaire, le sympathique, grâce à sa topographie cutanée particulière, nuance localement l'activation mélanique d'origine hypophysaire ; cette *modulation de l'activation pigmentaire diffuse* conduit à la formation du dessin cutané.

9. — L'interférence périphérique des effecteurs sympathique et hypophysaire éclaire considérablement la morphogénèse du dessin mélanique : elle ramène *toutes* les localisations mélanocytiques cutanées à un déterminisme physiologique précis — quel que soit le degré de l'évolution chromatique de la livrée, *l'emplacement tissulaire de la cellule pigmentaire mélanique peut toujours être ramené au jeu des influences sympathiques et hypophysaires*.

10. — Le déterminisme physiologique du dessin mélanique porte l'empreinte d'une *double origine* : sa différenciation est assurée par les facteurs *internes*, d'une part, par le concours des facteurs *externes*, d'autre part.

L'activité intrinsèque (activité *autonome*) des appareils hypophysaire et sympathique suffit à la constitution du dessin. Ce dernier n'aura, cependant, *aucune stabilité* dans les conditions biologiques normales.

C'est la régulation *extrinsèque* (la régulation *actinique*) de l'activité sympathico-hypophysaire de l'organisme qui assure habituellement la conservation intégrale du dessin mélanique de l'Axolotl.

11. — Le régulateur fondamental du dessin mélanique de l'Axolotl — c'est la *lumière*. Celle-ci *influence les effecteurs sympathiques aussi bien qu'elle agit sur le fonctionnement de l'appareil hypophysaire*.

Le troisième mécanisme de l'action biologique de la lumière est la réponse *directe* de cellules mélaniques cutanées au rayonnement (action photodermique).

Du point de vue de la physiologie du dessin, on peut grouper les régulateurs actiniques en deux catégories fondamentales : a) — les régulateurs « *rétiniens* » et b) — les régulateurs « *non-rétiniens* ». Les premiers, empruntant les voies d'accès *les plus organisées*, assurent la *différenciation* du dessin mélanique de l'animal. Les seconds tendent manifestement à « niveler » le dessin cutané.

12. — La régulation « rétinienne » de la livrée est *complexe* : la rétine régit non seulement la sympathicotonie cutanée, elle conditionne aussi l'ampleur de l'élaboration hypophysaire. A ces diverses fonctions, correspond une *spécialisation des champs rétinien*s de l'Axolotl. Chez cet animal, la rétine *périphérique* assure le *maintien* « visuel » de la *sympathicotonie cutanée*, la rétine « *axiale* » étant spécialisée en vue du *contrôle* « visuel » de l'*activité hypophysaire*.

13. — Particulièrement important du point de vue du *dessin* cutané est le rôle joué par la rétine périphérique « sympatho-régulatrice ». Ainsi que nos recherches le montrent, il existe, chez l'Axolotl, *une liaison fonctionnelle entre les localisations rétinien*nes et la *topographie des territoires cutanés régis par le sympathique mélan*-inhibiteur ; la nature de ces rapports est telle qu'on doit envisager *une projection élémentaire des champs rétinien*s sur la *périphérie cutanée*. Nos recherches prouvent, en effet, que l'excitation actinique de la rétine périphérique *dorsale* maintient sélectivement la tonicité sympathique des régions dorsales de la livrée de l'Axolotl ; la sympathicotonie de la peau ventrale, est, elle, entretenue par l'excitation actinique de la moitié ventrale de la rétine périphérique de l'œil de l'animal.

L'une des manifestations les plus frappantes de ces rapports « rétinocutanés » est la polarisation « dynamique » de la livrée de l'Axolotl. Nous montrons que l'éclaircissement « ventral » de la livrée mélanique est déterminé — dans les conditions biologiques normales — par l'éclairement sensiblement plus intense de la rétine ventrale de l'animal : la rétine ventrale reçoit le rayonnement « incident », tandis que la rétine périphérique dorsale ne perçoit que le rayonnement notablement affaibli par réflexion par le fond de séjour.

La rétine « sympathicotonique » ne se contente pas de régler la polarisation générale de la livrée — *elle influence aussi la configuration du dessin*. L'inversion expérimentale de l'orientation normale des champs rétiniens, tout en inversant le sens de la polarisation pigmentaire dorso-ventrale, modifie profondément le dessin tacheté de l'animal.

14. — Le champ rétinien « axial » règle l'activité hypophysaire — son éclaircissement *freîne* le fonctionnement de cette glande endocrine. Les voies effectrices de cette action inhibitrice sont, probablement *sympathiques*, la régulation frénatrice de l'activité hypophysaire passant par les voies médullaires.

L'action différenciatrice de la lumière, lorsque cette dernière agit par voie rétinienne, est due au déplacement « actinique » de la balance sympathico-hypophysaire à la faveur des différenciateurs du dessin cutané. Ce résultat est atteint soit par l'accentuation de la sympathi-

cotonie différenciatrice (rétine périphérique !) soit par atténuation de l'activité « nivellatrice » de l'hypophyse (fonction hypophyséo-frénatrice de la rétine « axiale »).

15. — La lumière, lorsqu'elle agit par voie « non-rétinienne », *atténue le dessin mélanique* différencié de l'Axolotl. Cette dédifférenciation est réalisée : a) par le *déclenchement « actinique » de l'hyperactivité* hypophysaire, et b) par l'*étalement uniforme* des mélanocytes cutanés frappés par le rayonnement.

a) La stimulation actinique de l'activité hypophysaire ne semble point être provoquée par l'action directe de la lumière sur le parenchyme hypophysaire. L'ensemble des faits parle en faveur d'une stimulation actinique des centres nerveux assurant normalement la mise en activité de la glande pituitaire de l'animal.

b) L'action mélanisante de la lumière semble être *directe* (mécanisme photodermique- H o g b e n) — cette réaction persiste encore dans les greffons cutanés dépourvus de toute connexion neuro-vasculaire avec l'hôte.

16. — Si les formateurs neuro-endocriniens du dessin mélanique exercent sur ce dernier leur action morphogène, c'est grâce à leur pouvoir de « *tropho-régulation* » cellulaire. Les deux effecteurs — sympathique et hypophysaire — influencent, dans des sens directement opposés, l'ampleur du métabolisme assimilateur de la cellule rameuse mélanique.

L'action de deux régulateurs pigmentaires est directement *cytotrope* : l'hormone hypophysaire, aussi bien que l'excitation sympathique périphérique, influencent, d'une façon immédiate, la cellule chromatique *en modifiant les propriétés biochimiques du milieu tissulaire*. L'intermédiine agit par diffusion tissulaire à travers les parois vasculaires, le sympathique par émission des neuro-hormones spécifiques — les « *sympathines* » — qui semblent être douées d'un *pouvoir tropho-inhibiteur*. Nos recherches mettent en évidence l'importance *morphogénétique* des sympathines en définissant la part qui leur revient dans la formation et le maintien normal du dessin mélanique de l'Axolotl.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

En terminant l'exposé de nos recherches, revenons en arrière et examinons le problème du déterminisme général du dessin à la lumière de nos investigations pigmentaires. Tout en situant notre travail dans un cadre biologique plus étendu, nous dégagerons, en même temps, la portée générale des faits nouveaux apportés à la doctrine pigmentaire.

Ce qui caractérise notre travail, c'est son orientation nettement *physiologique*. Appliquée au dessin pigmentaire, cette tendance semble, à première vue, quelque peu déplacée. Par son immuabilité apparente, le dessin cutané se classe parmi les attributs essentiellement « anatomiques » de l'organisme, et on admet, d'un tacite accord, que son déterminisme est purement génétique. Il s'agirait de *dépôts pigmentaires fixes* dont l'emplacement est régi par des facteurs *constitutionnels*.

La conception physiologique du dessin nous a, cependant, été imposée par la *morphologie* pigmentaire de l'Axolotl. Chez cet animal, le dessin est constitué, comme chez tous les autres Vertébrés, par une association, en apparence « rigide », des cellules pigmentaires cutanées. Or, comme nous l'ont montré nos recherches antérieures, les cellules chromatiques de l'Axolotl sont des éléments *mobiles*, susceptibles d'effectuer des migrations très étendues. Le fait même qu'un dessin, ayant toutes les caractéristiques d'un dessin anatomique « fixe », est édifié par des cellules *migratrices* est infiniment troublant car, chez l'Axolotl, aucun obstacle tissulaire ne s'oppose à une dissémination uniforme sur la vaste étendue de la livrée de l'animal.

Comment est-il possible de concilier l'existence du dessin « fixe » avec la mobilité manifeste de la cellule pigmentaire cutanée ? L'anatomie, avons nous vu, est impuissante de résoudre cette contradiction. Tout aussi vaine serait une explication génétique. On peut encore admettre qu'un facteur « constitutionnel » limite les « potentialités pigmentogènes » d'un territoire cutané — une cause génétique saurait difficilement orienter les déplacements tissulaires d'une cellule pigmentaire libre. Ce sont là des mécanismes sensiblement plus dynamiques qui doivent intervenir, et c'est dans la *régulation physiologique*

de l'activité vitale du mélanocyte qu'il faut chercher les causes de l'organisation du dessin mélanique de l'Axolotl.

L'orientation physiologique de notre étude s'applique, en tout premier chef, au problème de l'organisation cellulaire du dessin mélanique et à ses causes immédiates. C'est, en effet, à la physiologie que nous demandons des renseignements sur les mécanismes intimes susceptibles d'intervenir dans la formation du dessin mélanique de l'Axolotl. L'interprétation physiologique du dessin dépasse cependant cet objectif, puisqu'elle trace aussi la voie aux recherches visant l'origine du dessin cutané en général. Un dessin pigmentaire qui n'est conditionné que par la constitution génétique est immuable au même titre que l'est le « complexe héréditaire » de l'individu. En admettant que l'emplacement de la cellule pigmentaire peut être modelé par des influences autres que la constitution génétique de l'organisme, nous entrevoyons des perspectives nouvelles, car le dessin soumis au jeu des régulateurs fonctionnels devient tributaire des interventions morphogènes du milieu intérieur et extérieur !

Une interprétation physiologique des localisations pigmentaires est largement justifiée par l'organisation cellulaire du dessin mélanique de l'Axolotl. Chez cet animal, chaque type chromatique (livrée claire, moyenne et très sombre) est caractérisé par une architectonique mélanocytaire tout à fait particulière qui, d'ailleurs, est tout aussi définie que celle des « dépôts pigmentaires » cutanés des Vertébrés supérieurs. Or, malgré cela, le déterminisme morphogénétique du dessin se révèle, chez l'Axolotl, nettement dynamique. La cristallisation des mélanocytes migrants en édifice pigmentaire « stable » doit, en effet, être considérée comme résultante de deux influences antagonistes agissant simultanément sur la cellule chromatique de l'animal. Le dessin est donc une notion d'équilibre ! Les deux régulateurs fondamentaux sont représentés : l'activation et l'inhibition pigmentaires. C'est la rencontre de ces deux régulateurs qui crée, à la périphérie cutanée, des régimes physiologiques particuliers — responsables ultimes de la genèse du dessin géométrique. Nous montrons que les variations locales de la balance « activation-inhibition » sont non seulement capables de régler la prolifération et l'activité élaboratrice des cellules pigmentaires mais qu'elles sont aussi susceptibles d'orienter les déplacements des mélanocytes migrants de l'animal. La création du dessin mélanique de l'Axolotl est, en définitive, due à l'interférence de l'activation et de l'inhibition mélanocytiques.

De ces deux facteurs, c'est l'activateur qui représente le régulateur morphogénétiquement le plus élémentaire — son action est diffuse, puisqu'il intervient uniformément sur toute l'étendue du territoire

cutané. L'activateur *exalte* toutes les fonctions de la cellule mélanique : il *stimule la mélanogénèse* intracellulaire aussi bien que le *potentiel proliférateur* du tissu chromatique, de même qu'il *active le dynamisme cytoplasmique* du mélanocyte migrateur. Etant diffuse, l'intervention de l'activateur est incapable, à elle seule, d'engendrer le moindre dessin pigmentaire. On doit donc considérer l'activateur comme un facteur morphogénétique secondaire, bien que son concours soit absolument nécessaire à la réalisation du dessin cutané apparent.

La création du dessin résulte, en effet, de l'intervention de l'inhibiteur mélanocytaire qui, en agissant d'une façon *rigoureusement sélective* modère localement les influences mélano-activantes diffuses. L'inhibiteur mélanocytaire est, par sa nature, l'antagoniste *parfait* de l'activateur pigmentaire — il contrecarre ce dernier dans *toutes* ses manifestations (ralentissement de la mélanogénèse, de la prolifération pigmentaire, immobilisation de la cellule pigmentaire migratrice etc.). Le frénateur pigmentaire tracera donc dans une livrée des aires claires de *déficienne mélanique*, des aires dont la topographie reproduira celle des *localisations cutanées de ce régulateur mélanoinhibiteur*. La notion de l'inhibition mélanocytaire résoud, par ailleurs, la contradiction entre la fixité du dessin et la mobilité des cellules qui le constituent. Nous montrons, en effet, que l'intervention simultanée de l'activation et de l'inhibition mélanocytiques *oriente les migrations* pigmentaires en dirigeant les mélanocytes vers les points déterminés du dessin cutané de l'animal.

L'inhibition, grâce au caractère rigoureusement territorial de son intervention, représente le *facteur déterminant* dans la genèse du dessin. Toutefois, à *elle seule*, cette régulation ne saurait pas non plus donner naissance à un dessin normal : le concours de l'activation lui est absolument indispensable. Pour que l'inhibition puisse engendrer le dessin, il faut que le niveau fonctionnel général du tissu pigmentaire soit assez élevé ; ce niveau est alors abaissé localement par l'inhibiteur. L'activateur mélanocytaire représente justement cette stimulation pigmentaire générale. Nous pourrions, par analogie, assimiler l'activation à un train d'ondes absolument uniforme d'une émission hertzienne, tandis que l'inhibiteur représenterait le modulateur transformant cette vibration porteuse en émission musicale nuancée. A ce titre, le déterminisme du dessin mélanique est *double*, puisqu'il est assuré par une collaboration permanente de l'activation et de l'inhibition mélanocytiques.

La portée de notre hypothèse ne se limite point au cas seul du dessin « géométrique » — son champ d'application s'étend aux phénomènes aussi différents que le sont la *polarisation pigmentaire* dorso-ventrale

et l'évolution chromatique de la livrée individuelle : ces deux manifestations sont, elles aussi, régies par la même morphogénèse contradictoire, puisqu'elles dépendent, en définitive, de variations systématiques du bilan « activation-inhibition » ! Il est, enfin, fort probable que l'hypothèse des antagonistes pigmento-régulateurs doive s'appliquer aussi bien à l'Axolotl qu'à l'ensemble de tous les dessins mélaniques cutanés.

Examinons rapidement chacun de ces points particuliers.

L'éclaircissement graduel de la robe pigmentaire vers ses régions ventrales est une des caractéristiques des plus générales de la livrée : nous la retrouvons chez tous les Vertébrés. L'origine de cette polarisation pigmentaire est obscure, et, de toutes les interprétations proposées, bien peu nombreuses sont celles qui rattachent la polarisation à l'ensemble des manifestations pigmentaires de l'organisme. Nos recherches montrent que, sur le plan morphogénétique, la polarisation est régie par les *mêmes* mécanismes que ceux qui interviennent dans l'édification du dessin géométrique. L'architectonique cellulaire du système mélanique de l'Axolotl met en évidence une *accentuation* systématique de l'*inhibition* pigmentaire vers les régions ventrales de la livrée. De ce fait, la balance « activation-inhibition » se déplace progressivement à la faveur de restrictions mélanogènes ce qui nous explique non seulement l'éclaircissement cutané mais encore l'histologie pigmentaire tout à fait particulière de la livrée ventrale de l'animal.

Examinons maintenant les mécanismes de *transmutations chromatiques*. Lorsqu'une livrée claire évolue vers le type très sombre, l'architectonique cellulaire entière du système pigmentaire de l'animal subit toute une série de transformations profondes. Nos recherches montrent que le mécanisme essentiel de cette évolution structurale se ramène, en dernier chef, au déplacement progressif de la balance morphogénétique à la faveur des influences *mélano-activantes*, ce qui explique parfaitement le nivellement progressif du dessin géométrique de l'animal (caractère « diffus » de l'activation pigmentaire).

Il nous reste encore à mentionner l'extension possible de notre hypothèse aux espèces autres que l'Axolotl. Le conditionnement « dynamique » du dessin, est-il le privilège de l'Axolotl seul, ou bien, au contraire, les mêmes mécanismes interviennent-ils également dans la genèse de tous les dessins mélaniques animaux. C'est la seconde éventualité qui nous paraît la plus plausible. Tel est du moins l'enseignement porté par l'anatomie comparée de la mélanisation cutanée (Fuchs, 1913 ; Rabl, 1931 ; Vilter, 1935—1937 ; etc.). L'organisation cellulaire du dessin mélanique varie fort peu d'un type

zoologique à l'autre, et cette constatation se vérifie dans les limites aussi étendues que celle de l'embranchement des Vertébrés tout entier. Cette *unité du plan d'organisation* cellulaire du dessin mélanique, nous la retrouvons encore dans les formes biologiquement aussi éloignées les unes des autres que le sont celles des Poissons et des Reptiles, par exemple, ou bien celles des Mammifères. Le plan fondamental d'organisation cellulaire est, d'ailleurs, celui-même qui nous a été révélé par l'étude de l'Axolotl. Une convergence aussi étonnante ne peut guère être expliquée autrement que par *l'unité morphogénétique de tous les dessins mélaniques* des Vertébrés. Cette même universalité, nous la retrouverons encore en étudiant la régulation physiologique du dessin pigmentaire mélanique.

Comme on le voit, cette conception générale des phénomènes pigmentaires représente, par rapport aux théories anciennes, un progrès sensible, puisqu'aux causalités multiples nous substituons une *hypothèse universelle* qui ramène toutes les manifestations mélaniques de l'organisme à un *déterminisme morphogénétique unique*.

En abandonnant le plan morphogénétique, passons directement à la physiologie du dessin. A la dualité des régulateurs *morphogénétiques*, répond la *dualité du contrôle physiologique* de la livrée de l'Axolotl. La notion des antagonistes morphogénétiques représentés respectivement par l'inhibition et l'activation pigmentaires se traduit, sur le plan physiologique, par la *régulation neuro-endocrinienne du dessin mélanique*. La fonction mélano-inhibitrice est assurée par l'activité du *système nerveux sympathique*, tandis que l'activation pigmentaire relève de l'intervention de la *glande pituitaire*. Le caractère diffus des interventions mélano-activantes traduit évidemment la nature *endocrinienne* de son effecteur physiologique (hypophyse), tandis que la sélectivité territoriale de l'inhibiteur est en rapport manifeste avec la *topographie de l'innervation sympathique cutanée*.

En énonçant le caractère *neuro-endocrinien* du dessin mélanique de l'Axolotl, nous heurtons immédiatement les idées généralement admises qui voient la régulation mélanique des Batraciens exclusivement endocrinienne (ou plus précisément hypophysaire). La majorité des auteurs modernes dénie au système sympathique toute importance fonctionnelle dans la régulation chromatique de la livrée. Il faut, cependant, dire que l'existence du dessin a toujours été un obstacle insurmontable aux conceptions uniquement endocriniennes du contrôle chromatique, car il est bien difficile de concilier la formation d'un dessin pigmentaire géométrique avec une régulation pigmentaire exclusivement hormonale. Pour échapper à ces difficultés, certains auteurs ont admis, pour le dessin pigmentaire, un déterminisme entièrement

indépendant de celui de la réactivité chromatique générale ; d'autres, enfin, ont évoqué les variations régionales de la sensibilité endocrinienne du mélanocyte comme cause immédiate de la formation du dessin. Nous avons cependant montré (Vilter, 1933) qu'en ce qui concerne le cas précis de l'Axolotl, cette hypothèse est entièrement gratuite : l'hypophyséo-sensibilité du mélanocyte peut, non seulement varier au gré de l'expérimentateur, elle peut même être complètement inversée. Il ne s'agit donc pas d'une propriété cellulaire fondamentale, d'une constante biologique fixée génétiquement.

La seule solution possible était donc de réhabiliter la régulation sympathique de la livrée mélanique des Batraciens et de montrer, dans le cas spécial de l'Axolotl, que c'est effectivement l'intervention de l'innervation cutanée qui joue un rôle décisif dans la formation et le maintien du dessin cutané de l'animal. L'ensemble de faits apportés par nos recherches nous laisse croire que cette tâche est accomplie.

Après avoir justifié, par des expériences décisives, la *réalité du contrôle sympathique* de la livrée mélanique de l'Axolotl, nous montrons que, chez cet animal, l'intervention du système nerveux est *tout aussi puissante* que celle de son antagoniste hypophysaire. Nous précisons ensuite la *variabilité territoriale de la sympathicotonie cutanée* en montrant que le sens de ces variations est rigoureusement conforme à notre hypothèse morphogénétique : le tonus sympathique est plus fort dans la teinte fondamentale claire que dans les taches foncées ; il s'accroît progressivement vers le ventre de l'animal. La nature *mélano-inhibitrice* du contrôle sympathique est, par ailleurs, démontrée par le véritable « blocage » fonctionnel de tout le système mélanique de l'animal lorsque ce dernier est soumis à une sympathicotonie intense et prolongée.

Notre tâche est bien plus aisée lorsque nous envisageons la *régulation hypophysaire* du dessin mélanique, la réalité du contrôle pituitaire des réactions mélaniques étant admis par tous les auteurs. La démonstration rigoureuse du rôle *morphogène* de l'hypophyse dans l'édification de la livrée complexe exige, cependant, bien plus d'arguments que la simple preuve de l'intervention de cette glande dans les réactions chromatiques générales de l'animal. Ce sont les recherches histologiques précises sur les suites de l'implantation expérimentale du matériel hypophysaire aux Axolotls hypophysectomisés qui nous ont donné la certitude que toutes les phases de l'hyperpigmentation physiologique sont effectivement dues à l'hormone mélanotrope de la glande pituitaire. En affrontant alors les mécanismes sympathique et hypophysaire, nous montrons que l'interférence de ces deux régulateurs pigmentaires fondamentaux *doit nécessairement* conduire à la

différenciation du dessin cutané de l'animal — l'existence de ces deux mécanismes réalise, en effet, l'ensemble des conditions tissulaires indispensables à une répartition rigoureuse des cellules mélaniques cutanées de l'animal.

Nous signalerons, en passant, que la mélanisation *malpighienne*, dont le rôle est essentiel dans la formation du dessin chez les Vertébrés *supérieurs*, est réglée, d'après nous, par le même déterminisme physiologique, puisque son intensité, aussi bien que sa topographie cutanée, sont soumises au conditionnement sympathico-hypophysaire. Nos recherches sur l'*Axolotl* apportent, à cet égard, des suggestions utiles pour l'étude, bien difficile, des dessins cutanés des Mammifères. Nous ajouterons d'ailleurs que des indications de plus en plus nombreuses se font jour en ce qui concerne l'*universalité* de la régulation sympathico-hypophysaire des phénomènes mélaniques chez tous les Vertébrés, circonstance qui augmente encore la probabilité du déterminisme commun de tous les dessins mélaniques.

La physiologie du dessin mélanique de l'*Axolotl* ne se limite point à la mise en évidence de facteurs sympathique et hypophysaire. En déplaçant le problème du dessin du plan anatomique sur le terrain physiologique, nous avons poursuivi un double but. Nous avons, tout d'abord, voulu explorer les mécanismes physiologiques susceptibles d'intervenir dans la morphogénèse normale du dessin mélanique. Nous avons, d'autre part, espéré que la connaissance de ces mécanismes serait susceptible de nous renseigner sur les origines possibles du dessin pigmentaire, en général.

Le premier de ces objectifs semble être atteint par le fait même de la mise en évidence de la régulation sympathico-hypophysaire du dessin mélanique. Nous savons donc que ces facteurs neuro-endocriniens assurent, à eux seuls, le déterminisme organique, les causalités *internes* de l'ornementation chromatique de la peau. Le problème qui nous reste encore à traiter est celui du déterminisme « *externe* » du dessin, problème qui est, du reste, inséparable de celui de l'origine du dessin et de son interprétation biologique. Notre contribution personnelle à ces problèmes difficiles n'a point la prétention d'apporter des solutions définitives — les faits nouveaux apportés par nos recherches ont toutefois le mérite de tracer des voies nouvelles aux investigations expérimentales.

Nous montrons, tout d'abord, que les mécanismes sympathico-hypophysaires, aussi nuancés qu'ils puissent nous paraître dans leur travail morphogénétique, sont impuissants de maintenir, à eux seuls, la livrée différenciée de l'*Axolotl* lorsque ce dernier séjourne dans des conditions biologiques normales : l'intégrité de l'*appareil rétinien* est

absolument indispensable à la conservation du dessin mélanique de l'animal. Les raisons de cet état de choses sont bien simples — c'est *l'œil qui représente le facteur fondamental dans l'activité pigmento-régulatrice de l'organisme*. On savait, depuis les recherches classiques de Pouchet, que l'excitation lumineuse de la rétine intervenait dans le déclenchement réflexe du pâlissement cutané. Cet auteur a montré que cette réaction chromatique était assurée par un effecteur nerveux, selon toute probabilité, par une mélano-constriction d'origine sympathique.

Nous avons repris le problème des régulations « visuelles » de la livrée et nous sommes parvenu aux résultats qui, non seulement nous renseignent sur les mécanismes physiologiques mis en jeu, mais encore jettent des lumières sur l'origine possible des dessins cutanés en général.

Dans l'esprit de Pouchet, l'œil intervenait dans la régulation chromatique comme organe indivis qui, par voie réflexe, déclenchait une réaction pigmentaire générale (cette dernière, par ses effecteurs ultimes, se classait, d'ailleurs, comme étant de nature sympathique).

Nous savons aujourd'hui que cette conception ne reflète qu'une partie de la réalité physiologique : à côté de la régulation sympathique, il y a l'intervention hypophysaire. Nous savons aussi que l'intervention du sympathique ne peut guère être considérée comme une réaction générale, puisque sa réalisation est subordonnée aux *modalités de l'innervation* neuro-végétative de la peau. Cette complexité des effecteurs pigmento-régulateurs, comment se reflète-t-elle dans les mécanismes de la *photo-réception* qui commande, si manifestement, l'équilibre chromatique de la livrée ?

Nos recherches montrent que la vision intervient aussi bien dans le déclenchement des effecteurs sympathiques qu'elle influence l'activité hypophysaire « mélanotrope » de l'organisme. Puisque la vision tient sous sa dépendance étroite les régulateurs fondamentaux du dessin mélanique de l'*Axolotl*, il nous est possible d'aborder l'analyse expérimentale de la régulation « externe » (visuelle) du dessin « géométrique » cutané.

Le fait essentiel mis en évidence par nos recherches est la différenciation poussée des champs rétinien du point de vue de la fonction chromatique. La rétine se comporte, en effet, comme si elle était dissociée en *trois zones distinctes* assurant chacune une *régulation chromatique particulière* ; deux de ces champs rétinien — la *rétine périphérique dorsale* et la *rétine périphérique ventrale* règlent la *tonicité sympathique de la périphérie* cutanée, tandis que la rétine « *axiale* »

(champ rétinien « central ») assure, à elle seule, la *régulation de l'activité hypophysaire*.

Particulièrement importante, du point de vue de la genèse du dessin, est la *différenciation sympatho-régulatrice* des champs rétiniens. Nous montrons, qu'il y a, chez l'Axolotl, une *projection fonctionnelle des champs rétiniens « pigmento-moteurs » sur la périphérie cutanée* de l'animal. C'est, en effet, le champ rétinien *dorsal* qui *règle la sympathicotonie de la moitié dorsale de la livrée*, tandis que la *moitié ventrale* de la rétine périphérique assure, sélectivement, le maintien de la *sympathicotonie de la peau ventrale* de l'animal. Cette liaison fonctionnelle entre les territoires rétiniens et les territoires cutanés est particulièrement évidente dans le phénomène de la polarisation dorso-ventrale de la livrée. Chez l'Axolotl, l'éclaircissement « ventral » de la livrée mélanique est, pour autant qu'il soit réglé par les facteurs externes, en relation étroite avec la polarisation « actinique » de la rétine périphérique. Chez un animal normal séjournant à la lumière, l'éclairement de la rétine ventrale est forcément *bien plus intense* que celui qui frappe la moitié dorsale du champ rétinien. La première reçoit, en effet, le rayonnement direct (lumière du « ciel »), tandis que la seconde n'est affectée que par le rayonnement affaibli par la réflexion par le fond du séjour de l'animal. La sympathicotonie périphérique *étant proportionnelle au degré de stimulation des photorécepteurs rétiniens*, la tonicité nerveuse sera particulièrement intense dans les *régions ventrales* de la livrée.

Ainsi donc, la polarisation de la livrée est assurée, dans des conditions biologiques normales, par un *double mécanisme*, les régulateurs *interne* (accentuation anatomique de l'innervation sympathique vers le ventre) et *externe* (polarisation actinique des champs rétiniens pigmento-moteurs) agissant en *synergie parfaite*. En réalisant une inversion opératoire des champs rétiniens (torsion de 180° de l'œil autour de son axe optique), nous avons pu nettement dissocier les deux mécanismes en définissant la part qui revient à chacun dans le maintien de la polarisation normale de la livrée mélanique. L'inversion de la polarisation pigmentaire habituelle nous a prouvé que, dans la régulation pigmentaire, c'étaient les mécanismes « *visuels* » qui jouaient le rôle *prépondérant*.

Si la régulation visuelle de la livrée mélanique est particulièrement manifeste dans le phénomène de la polarisation pigmentaire, le rôle des champs rétiniens dans l'organisation du *dessin* géométrique lui-même est loin d'être négligeable, et c'est là le second point intéressant révélé par nos recherches. Nous montrons, en effet, que l'inversion expérimentale de l'orientation spatiale normale des champs rétiniens

affecte profondément la *différenciation du dessin* habituel de l'Axolotl. Nous constatons, à la suite de l'intervention, une exaltation paradoxale de la moucheture mélanique sur le dos de l'animal accompagnée, d'ailleurs, d'une dédifférenciation consécutive de ce dessin dans les régions inférieures du tronc de l'animal. Le caractère « visuel », le déterminisme « externe », de ces modifications paradoxales est prouvé par le fait même du retour au dessin normal dès que l'animal opéré est placé à l'obscurité ou bien lors de l'inversion des éclaircissements rétinien, l'animal opéré restant à la lumière.

Nous voici en présence de deux mécanismes, les deux également nerveux, qui interviennent simultanément dans la formation du dessin mélanique. L'un de ces facteurs est représenté, chez l'Axolotl, par l'*innervation sympathique* cutanée, l'autre par les *stimulations visuelles* de ce même réseau nerveux pigmento-moteur. Il est évident que la structure du dessin mélanique dépend autant de la *distribution* particulière des fibres pigmento-motrices cutanées (facteur *anatomique* !) que de *l'état de leur stimulation fonctionnelle* (facteur physiologique). Quelle serait cependant la part respective de ces deux mécanismes dans la genèse du dessin, celle-ci étant envisagée du point de vue très général.

Pour répondre à cette question, il convient de tracer une démarcation, d'ailleurs provisoire, entre les livrées dites « fixes » (celles des Vertébrés supérieurs, par exemple) et les livrées « variables » (robes pigmentaires « dynamiques » des Vertébrés inférieurs).

Chez les Vertébrés supérieurs, la sympathicotomie cutanée, pour autant qu'elle exerce sur le dessin mélanique une action morphogène, est pratiquement *indépendante de facteurs externes*. Ce sera donc le tonus sympathique fondamental de l'organisme qui assurera, à lui seul, la formation du dessin cutané mélanique. Ici, c'est la *topographie du réseau sympathique* cutané qui joue le rôle morphogénétique décisif.

Tout autre est la situation lorsqu'on passe à l'étude des Vertébrés inférieurs à livrée variable. Le cas de l'Axolotl nous montre-clairement que l'état du dessin est, pour une large part, *fonction des facteurs externes*. Faisons, pour l'instant, abstraction de la régulation externe de l'activité hypophysaire et limitons nous aux facteurs nerveux. C'est l'activité sympathique cutanée, facteur essentiel de la différenciation du dessin, qui est soumise, chez notre animal, à un conditionnement « visuel » très étroit. Le niveau *général* de la sympathicotomie cutanée dépend intimement de l'éclaircissement plus ou moins intense des champs rétinien. Nos recherches montrent cependant que la participation de la rétine à la régulation du *dessin* est bien plus

importante que ne le laissent supposer les données anciennes. Il existe, en effet, chez l'*Axolotl*, une liaison fonctionnelle étroite entre les localisations rétiniennes, d'une part, et les territoires cutanés, d'autre part : à la moitié dorsale de la rétine, correspond la moitié dorsale de la livrée, tandis que la moitié ventrale de la rétine est en correspondance fonctionnelle avec les régions ventrales de la livrée de l'animal. C'est ainsi que l'éclairement de champs rétiniens « dorsaux » met en branle les effecteurs sympathiques se rendant à la peau dorsale, les mêmes relations reliant la « rétine périphérique ventrale » et la peau ventrale de l'animal. Il semble donc avoir, chez l'*Axolotl*, une véritable *projection cutanée des champs rétiniens*, et nous montrons que cette dernière, loin de régir la polarisation dorso-ventrale de la livrée, intervient également dans l'organisation du *dessin* de l'animal.

On peut, donc, d'ores et déjà envisager la possibilité d'un *déterminisme visuel* du dessin animal. Nous rappellerons, à cette occasion, les recherches anciennes de M a s t (1916) qui a montré que certains Poissons (Pleuronectes) sont susceptibles de reproduire, sur leurs téguments, la *configuration géométrique du dessin du fond* de leur séjour. Difficilement expliquables à l'époque, ces données rentrent parfaitement dans le cadre de notre hypothèse de projection cutanée des impressions visuelles.

Ces mêmes mécanismes n'ont-ils pas pu intervenir dans la naissance même de dessins animaux ? Cela n'est point impossible. Nous savons maintenant qu'une sympathicotomie permanente entrave fortement la mélanogénèse ; une *sympathicotomie d'origine « rétinienne » se projetant sur la peau saurait donc entretenir des foyers de mélano-inhibition en transformant le dessin « transitoire » en dessin pigmentaire « fixe »*. On nous objecterait qu'une telle intervention morphogène exigerait une certaine *fixité* des images rétiniennes : seule l'excitation *entretenu*e d'une zone limitée de la rétine serait susceptible de créer une aire correspondante de dépigmentation tégumentaire. L'exemple des Pleuronectes nous montre cependant qu'une telle objection est loin d'être justifiée : l'œil de ces Poissons est excessivement *mobile* ce qui n'empêche pas la réalisation d'une véritable « projection cutanée des impressions visuelles ». On ne doit, en effet, pas schématiser de trop les mécanismes possibles de relations « rétino-cutanées » — ces voies comportent certainement des relais centraux, et l'intervention des phénomènes « psychiques » serait fort bien susceptible de « canaliser » les diverses impressions rétiniennes dues au « dessin extérieur » dans les voies nerveuses adéquates.

Une systématisation marquée de nombreux dessins mélaniques nous montre cependant que les possibilités réalisatrices des mécanismes

rétiens sont loin d'être illimitées. L'action morphogène des champs rétiens pigmento-moteurs reste étroitement subordonnée aux modalités de particularités anatomiques de l'innervation sympathique cutanée. L'organisation des aires pigmentaires en systèmes symétriques et nettement métamérisés correspond certainement à un plan général de l'innervation périphérique des Vertébrés. Nous pourrions donc considérer le dessin cutané comme une *réaction chromatique nuancée de la peau de l'animal vis-à-vis du « milieu chromatique »*, la structure du dessin réalisé dépendant étroitement de la distribution périphérique des effecteurs nerveux de la réaction.

Les conclusions auxquelles nous mènent nos investigations pigmentaires s'éloignent considérablement de la conception « anatomique » du dessin. Il ne s'agit plus de variations génétiques du potentiel pigmentogène de certains territoires cutanés. Pour nous, la présence du dessin mélanique traduit la rencontre des régulateurs neuro-endocriniens à la périphérie cutanée de l'organisme. Ce sont les interférences sympathico-hypophysaires qui créent le dessin mélanique en réglant minutieusement le trophisme cellulaire local du tissu pigmentaire. La régulation « visuelle » des activités neuro-endocriniennes de l'organisme met, enfin, le dessin mélanique animal en relation étroite avec les influences morphogènes du « milieu extérieur »

CONCLUSIONS

L'existence du dessin mélanique cutané repose, chez l'Axolotl, sur les *variations régionales de l'activité de mélanocytes rameux*. Les taches foncées représentent les lieux d'activité cellulaire intense, les zones claires — les lieux d'activité physiologique restreinte.

Le « gradient local » de l'activité pigmentaire n'est point la propriété du tissu mélanique lui-même — l'ampleur de l'activité mélanocytaire est réglée par les interventions *neuro-endocriniennes*. Un facteur endocrinien — la *sécrétion « intermédinienne »* de l'hypophyse — représente le *stimulateur* de toutes les fonctions vitales du mélanocyte. Un facteur nerveux — *l'excitation du sympathique périphérique* — *inhibe* l'activité mélanocytaire locale. Ainsi envisagé, le « gradient fonctionnel » du tissu mélanique est défini par le *bilan local* de deux influences antagonistes: les taches représentent les lieux de prédominance « hypophysaire », la teinte fondamentale claire traduit une prédominance régionale du facteur sympathicotonique. Ce qui est vrai pour le dessin proprement dit, l'est aussi pour l'éclaircissement graduel de la livrée vers le ventre de l'animal: cette *polarisation chromatique dorso-ventrale* est due à *l'accentuation graduelle de la sympathicotonie inhibitrice*.

L'influence morphogène de régulateurs sympathique et hypophysaire s'exerce par un double mécanisme: a) par *le réglage du trophisme mélanocytaire*, b) par *l'orientation de migrations* de ces mêmes cellules chromatiques. Le mécanisme « a » définit la densité mélanique locale pour autant qu'elle dépend de l'activité assimilatrice du mélanocyte; le mécanisme « b » règle la distribution de

mélanocytes en créant, dans les tissus cutanés, une polarité « chimio-tactique » qui amène les mélanocytes migrants aux lieux de prédominance hypophysaire. Ainsi, chez l'Axolotl, *l'emplacement tissulaire* de chaque mélanocyte cutané est déterminé par des facteurs non point morphologiques mais uniquement *physiologiques*.

L'analyse statistique et cytologique de l'architectonique cellulaire du dessin (architectonique d'ailleurs fort complexe) montre que toute l'organisation du système mélanique de l'Axolotl est rigoureusement conforme à l'hypothèse de son déterminisme sympathico-hypophysaire: cette conception rend compte des moindres particularités structurales de la livrée mélanique.

Si la *formation* du dessin nécessite le concours de fonctions hypophysaire et sympathique, la *configuration* même du dessin dépend uniquement de la *topographie du sympathique périphérique* de l'animal. L'activation hypophysaire est, en effet, diffuse — ce sont donc les variations locales de la sympathicotomie inhibitrice (topographie du sympathique cutané) qui déterminent l'étendue et la tonalité de la teinte fondamentale claire du dessin. Ainsi envisagée, l'origine du dessin mélanique est uniquement nerveuse.

Le déterminisme du dessin cutané de l'Axolotl est double: ses causalités *internes* se ramènent à l'antagonisme morphogène de fonctions sympathique et hypophysaire; les causalités *extrinsèques* du dessin reposent entièrement sur la régulation *externe* des activités sympathique et hypophysaire.

Le régulateur fondamental « externe » du dessin mélanique est représenté par la *lumière*: on doit ainsi considérer le dessin de l'Axolotl comme fonction de l'environnement actinique de l'animal.

L'action mélano-régulatrice de la lumière est complexe: envisagée uniquement du point de vue des destinées du dessin mélanique, elle agit à la fois comme différenciateur et comme nivellateur du dessin tacheté. L'action *différenciatrice de la lumière* est liée à la fonction *visuelle*, l'action *nivellatrice de la lumière* s'exerce par voie *trans-orbitaire*, d'une part, par voie *cutanée*, d'autre part.

La régulation visuelle du dessin se ramène à l'entretien de la *sympathicotomie tégumentaire*; ce maintien est fonction de *photo-récepteurs rétiniens périphériques*. Les rapports fonctionnels entre les champs rétiniens « sympathico-stimulateurs » et la périphérie cutanée sont très étroits, puisqu'on peut envisager, chez l'Axolotl, une *projection élémentaire des champs rétiniens sur la périphérie tégumentaire*.

L'excitation actinique de la rétine règle aussi *l'ampleur de la sécrétion hypophysaire*: la *stimulation de la rétine centrale ralentit l'activité « mélanotrope »* de la glande pituitaire.

Tous les régulateurs « visuels » de la livrée font pencher la balance neuro-endocrinienne à la faveur de la sympathicotomie différenciatrice — *ils contribuent donc au maintien du dessin tacheté*.

La lumière, agissant par voie *para-oculaire*, *active la glande hypophysaire*. Selon toute probabilité, la lumière agit, non point sur le parenchyme glandulaire lui-même, mais sur les centres hypothalamiques de la hypophyséo-stimulation. L'activation actinique de l'hypophyse tend au nivellement complet du dessin par hyperpigmentation uniforme.

La lumière influence *directement* les mélanocytes cutanés en déterminant leur étalement uniforme; ce mécanisme tend donc, lui aussi, à la *dédifférenciation* du dessin mélanique tacheté de l'animal.

L'évolution chromatique du dessin individuel de l'*Axolotl* est la résultante des équilibres physiologiques qui s'établissent dans l'organisme soumis à l'action de l'environnement actinique.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- Allen (cité d'après Verne, 1927).
- Babak, Zur chromatischen Hautfunktion der Amphibien. *Arch. ges. Phys.* Vol. 131, 1910.
- , Ueber den Einfluss des Lichtes auf die Vermehrung d. Hautchromatophoren. *Arch. d. g. Physiol. d. Mensch. u. Tiere*, Vol. 139, 1913.
- Bacq, Recherches sur la physiologie du système nerveux autonome. *Arch. Intern. de Physiologie*, Vol. 26, 1933.
- , Essai de classification des substances sympathicomimétiques. Paris, *Actualités Scientif.*, Édit. Herrmann, 1934.
- Bauer, Ueber den objektiven Nachweis des Simultankontrastes bei Tieren. *Zbl. f. Physiol.*, Vol. 19, 1905.
- Benoit, J., Rôle de l'hypophyse dans l'action stimulante de la lumière sur le développement testiculaire chez le Canard. *C. R. Soc. biol.*, 1935, t. CXVIII, p. 672.
- , Activation du fonctionnement hypophysaire par des radiations lumineuses chez le Canard domestique. *Revue de physiothérapie*, 1936, t. XII, p. 86.
- , Activation par l'éclairement artificiel des glandes génitales des deux sexes chez le Canard domestique au repos sexuel. *Bull. Soc. de sexologie*, 1936, t. III, p. 438.
- , Facteurs externes et internes de l'activité sexuelle. II. Etude du mécanisme de la stimulation par la lumière de l'activité testiculaire chez le Canard domestique. Rôle de l'hypophyse. *Bull. biol. de la France et de la Belgique*, 1937, sous presse.
- Biedermann, Ueber den Farbwechsel d. Frösche. *Arch. d. Ges. Physiol.*, Vol. 151, 1892.
- Blacher (cité par Woronzowa, 1921).
- Bloch, Das Pigment. *Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten*, 1927.
- Collin, Fontaine, Grognot, Documents histo-physiologiques sur la valeur fonctionnelle de l'innervation hypothalamique de la glande pituitaire. *C. R. Assoc. des Anat.*, 1937.
- Cannon (cité par Bacq).
- Doljansky, Activité pigmentogène dans les cultures de l'épithélium iridien. *C. R. Soc. Biol.*, 1930.
- Dietel, Untersuchungen ü. d. Mélanophoren-hormon. *Klin. Wochenschr.*, 1932.
- v. Frisch, Beiträge z. Physiologie d. Pigmentzellen d. Fischhaut. *Arch. f. ges. Physiol.*, Vol. 138, 1911.

- Fuchs, Der Farbwechsel u. d. chromatische Hautfunktion d. Tiere. *Handb. d. vergleich. Physiologie*, Winterstein, 1915.
- Fischer et Parker, Culture sans croissance. *Arch. f. exper. Zellforsch.*, 1929.
- Fischer, *Gewebezüchtung*, 1930.
- Giersberg, D., Einfluss der Hypophyse auf d. farbigen Chromatophoren der Ellritze. *Zeitschr. f. vergl. Physiol.*, Vol. 18, 1932.
- Giersberg, Physiologie d. Farbwechsels bei Tieren. *Verhandl. d. Deutsch. Zool. Gesellsch.*, 1934.
- Gilson, Melanophores in developing and adult Fundulus. *J. Exp. Zool.*, Vol. 45, 1926.
- Graaf, *Hirudineenstudien* (cité d'après Verne).
- Hogben, *The pigmentary effector system*. Edimbourg, 1924.
- Hogben and Winton, Reactions of frog's melanophores to pituitary extracts. *Proc. R. Soc. Lond.*, Ser. B, Vol. 93, 1922.
- Hogben and Slome, The dual character of endocrine co-ordination in Amphibian Color change. *Proc. Royal Soc. Lond.*, Ser. B., Vol. 108, 1931.
- — and — —, The dual receptive mechanism of the Amphibian background response. *Proc. R. S. Lond.*, Ser. B, Vol. 120, 1936.
- Hogben, The chromatic function in Elasmobranch Fishes. *Proc. R. Soc. London*, Ser. B, Vol. 120, 1938.
- Haecker (cité par Rabl, *Biol. Centrbl.*, 1916).
- Jelaskowa-Paspalawa, Cytologische Untersuchungen ü. d. Entstehung d. melanotischen Pigmentes. *Zeitschr. f. wiss. Zoolog.*, Vol. 137, 1930.
- Jores, *Klin. Wochenschr.*, 1932—1933.
- Keeble et Gamble, The colour physiology of *Hyppolite varians*. *Q. J. Micr. Sc.*, Vol. 43, 1900.
- — et — —, The colour physiology of higher crustacea. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, 1904, 1906.
- Koller et Rodewald, Ueber den Einfluss des Lichtes auf die Hypophysentätigkeit des Frosches. *Pflüg. Arch.*, Vol. 232, 1933.
- Königs, Etude sur l'excitabilité des nerfs vaso-moteurs et pigmento-moteurs. *Thèse doct. ès sciences*, Paris, 1915.
- Lundström et Bard, Hypophyseal control of cutaneous pigmentation in an Elasmobranch Fishes. *Biol. Bull.*, Vol. 62, 1932.
- Lieben, Ueber die Wirkung von Extrakten d. chromaffinen Gewebes auf d. Pigmentzellen. *Centralbl. f. Physiol.*, Vol. 20, 1906.
- Mast, Changes in Shade, Color and Pattern in Fishes... *Bull. U. S. Bur. of Fish.*, Vol. 34, 1916.
- May et Veil, Hypophysectomie et changement de couleur chez *Torpedo marmorata*. *C. R. Soc. Biol.*, 1937.
- Meirowski, Tierzeichnung..., *Arch. f. Dermat. u. Syphilis*, 1921.
- Minkiewicz, Rôle des facteurs optiques dans les changements de livrée chez les Grenouilles adultes. *Acta Biologiae experimentalis* (Varsovie), Vol. 8, 1933.
- Murisier, Le pigment mélanique de la truite. *Revue Suisse de Zoologie*, 1920—1921.

- Odi^{ette}, Etude de la substance élastique dans les cultures de tissus, *Thèse de Paris*, 1933.
- , Genèse des fibres collagènes dans les cultures de tissu. *C. R. Assoc. Anatom., Réunion. Lisbonne*, 1933.
- Park^{er}, The color changes of tree toad in relation to nervous and humoral control. *Proc. Nat. Ac. Sc. Washingt.*, Vol. 16, 1930.
- , *Humoral agents in nervous activity with special reference to chromatophores*. Cambrige, 1932.
- , Electrical stimulation of the chromatophoral nerve-fibers in the dogfish. *Biol. Bul.*, Vol. 68, 1935.
- , Color changes in animals in relation of nervous activity. *University of Pensylvania Press*, 1936.
- Pop^{ov}, Innervation périphérique autonome dans les trophismes des tissus des chiens. Les problèmes de l'innervation trophique. *Travaux de l'Acad. Psycho-neurolog. Ukraine*, Vol. III, 1935.
- Pouch^{et}, Ch., Les changements de coloration sous l'influence de nerfs. *Journ. d'Anat. et Physiol.*, 1876.
- Prow^{azek}, Beitrag zur Pigmentfrage. *Zoolog. Anz.*, 1900.
- , Ein Beitrag zur Genese des Pigmentes. *Zool. Anz.*, 1907.
- Rabl, H., Integument der Anamnier. *Handbuch d. Vergl. Anat. d. Wirbeltiere*, 1931.
- Van Ryn^{berk}, I disegni cutanei dei Vertebrati in rapporto alla dottrina segmentale. *Arch. Fisiol.*, Vol. III, 1906.
- Sazon-Jarochevitch, Sur le rôle joué par le système nerveux sympathique dans les processus de régénération. *Travaux de l'Acad. Psycho-neurolog. Ukraine*, Vol. III, 1935.
- Smith, The effect of hypophysectomy in the early embryo upon the growth and development of frog. *Anat. Record*, 1916.
- Sum^{ner}, The adjustment of Flatfishes to various backgrounds. *Journ. Exper. Zoology*, Vol. 10, 1911.
- , The differing effects of different parts of the visual field upon the chromatophore responses of fishes. *Biol. Bul.*, 1933.
- , Evidence for the protective value of changeable coloration in fishes. *The American Naturalist*, 1935.
- Sum^{ner}, Bertod^y and Wells, The effect of optic stimuli upon the formation and destruction of melanin pigment in Fishes. *J. Exp. Zool.*, Vol. 64, 1933.
- Sum^{ner} and Doudoroff, Some quantitative relations between visual stimul and the production and destruction of melanin in fishes. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Vol. 23, 1937.
- Swingle, The relation on the pars intermedia of the hypophysis to pigmentation changes in anuran larvae. *J. Exp. Zool.*, Vol. 34, 1921.
- Tornier (cité d'après Verne).
- Veil, C., Hypophysectomie et changement de couleur chez le poisson-chat. *C. R. Soc. Biol.*, 1937.
- Verne, J., *Les pigments dans l'organisme animal*. Paris, Doin, 1927.
- , *La vie cellulaire hors de l'organisme*. Paris, Doin, 1937.
- Verne, J. et Vilter, V., Réactions pharmaco-dynamiques des mélanocytes de l'écaille isolée du Carassius. *C. R. Soc. biol.*, 1935.

- Vilter, V., Action du rayonnement solaire d'altitude sur la mélanogénèse des Batraciens. *C. R. Soc. Biol.*, 1930.
- , Modifications du système mélanique chez les Axolotls soumis à l'action de fonds blanc et noir. *C. R. Soc. biol.*, Vol. 58, 1931, a.
- , Mécanisme de la mélanisation épidermique chez l'Axolotl vivant sur fond noir. *C. R. Soc. biol.*, Vol. 58, 1931, b.
- , Origine de cellules mélanisées dans l'épithélium de l'Axolotl soumis à l'action du fond noir. *C. R. Soc. biol.*, 1931, c.
- , Migration des mélanophores dermiques dans l'épiderme chez l'Axolotl. *C. R. Soc. biol.*, Vol. 60, 1932, a.
- , Les rapports entre les mélanophores et les terminaisons nerveuses « pigmento-motrices ». *C. R. Soc. biol.*, 1932, b.
- , Les rapports entre le contrôle hormonal et neuro-humoral de la pigmentation mélanique chez l'Axolotl. *C. R. Soc. biol.*, Vol. 62, 1933, a.
- , La nature sympathique du contrôle neuro-humoral de la pigmentation mélanique chez l'Axolotl. *C. R. Soc. biol.*, 1933 b.
- , Les phénomènes intimes de la pigmentation de la cellule épithéliale chez les Vertébrés. *C. R. Soc. biol.*, 1933, c.
- , Contrôle sympathico-hypophysaire de la pigmentation mélanique chez les Mammifères. *C. R. Soc. biol.*, 1933, d.
- , Interprétation des réactions chromatiques des mélanophores d'après leurs localisations. *C. R. Soc. biol.*, 1933, e.
- , La nature sympathique de l'inhibition de la mélanogénèse chez les Oiseaux. *C. R. Soc. biol.*, 1934.
- , Le mélanoblaste dendritique de Vertébrés et sa signification fonctionnelle. *Bull. Soc. franc. de dermatol. et syphil., réunion de Strasbourg*, 1935.
- , Le déterminisme nerveux du dessin mélanique chez l'Axolotl. *C. R. Soc. biol.*, 1936.
- , Les rapports entre les localisations rétinienne et la polarisation dorso-ventrale de la livrée mélanique chez l'Axolotl. *C. R. Soc. biol.*, 1937, a.
- , Rapports entre les champs rétiens et l'activité sympathique locale de la peau de l'Axolotl. *Bull. de l'Assoc. des Anatomistes, réunion de Marseille*, 1937, b.
- , La formation de la plume et son mécanisme histologique. *Bull. Assoc. Anatom.*, 1934—1935.
- , Réglage sympathico-hypophysaire de la pigmentation mélanique chez les Sélaciens. *C. R. Soc. Biol.*, 1937.
- , Recherches histologiques et physiologiques sur la fonction pigmentaire des Sélaciens. *Bull. Stat. Biol. Arcachon*, 1937.
- Woronzowa, Morphologische Analyse der Färbung bei weissen Axolotlen. *Zeitschr. f. Wiss. Biologie*, Vol. 115, 1929.
- Wasserfallen, Communication personnelle.

DEUXIÈME THÈSE

**Recherches sur la physiologie pigmento-motrice
des poissons Téléostéens**

Vu et approuvé :

Paris, le 8 Février 1939

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURIN

Vu

et Permis d'imprimer :

**Le Recteur de l'Académie
de Paris,**

G. ROUSSY

